

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1541

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Justine MALLET**

le 12 Avril 2021

**CARDIOMYOPATHIE ARYTHMOGENE DU VENTRICULE DROIT ET**  
**EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE.**  
**EVALUATION DES CRITERES MORPHOLOGIQUES ET RECHERCHE**  
**DE NOUVEAUX MARQUEURS DIAGNOSTIQUES**

Directeur de thèse : Dr Audrey DELAS

**JURY**

Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE

Président

Monsieur le Professeur Philippe MAURY

Assesseur

Madame le Docteur Céline GUILBEAU-FRUGIER

Assesseur

Madame le Docteur Audrey DELAS

Assesseur

Monsieur le Docteur Camille FRANCHET

Suppléant

Madame le Professeur Estelle GANDJBAKHCH

Membre invité



UNIVERSITÉ PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

## *Serment d'Hippocrate*

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,  
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,  
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,  
mes confrères et la société.*

**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2020

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt. Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Faterneh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2<sup>ème</sup> classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAIGNAC Ebone	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière**

Mme MALAUAUD Sandra



**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

**Doyen : Elie SERRANO**

**P.U. - P.H.**

2<sup>ème</sup> classe

M. ARBUS Christophe Psychiatrie  
M. ACAR Philippe Pédiatrie  
M. ACCADBLED Franck Chirurgie Infantile  
M. ALRIC Laurent (C.E) Médecine Interne  
Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie  
M. ARNAL Jean-François Physiologie  
Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique  
M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie  
M. BUJAN Louis (C. E) Urologie-Andrologie  
Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire  
M. BUSCAIL Louis (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie  
M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie  
M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie  
M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire  
M. CHAYNES Patrick Anatomie  
M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie  
M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie  
M. COURBON Frédéric Biophysique  
Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie  
M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire  
M. DELABESSE Eric Hématologie  
M. DELOBEL Pierre Maladies Infectieuses  
M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie  
M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie  
Mme DÜLY-BOUHANICK Béatrice (C.E) Thérapeutique  
M. ELBAZ Meyer Cardiologie  
M. GALINIER Michel (C.E) Cardiologie  
M. GLOCK Yves (C.E) Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique  
M. GOURDY Pierre Endocrinologie  
M. GRAND Alain (C.E) Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.  
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) Chirurgie plastique  
Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie  
Mme HANAIRE Hélène (C.E) Endocrinologie  
M. HUYGHE Eric Urologie  
M. KAMAR Nassim (C.E) Néphrologie  
M. LARRUE Vincent Neurologie  
M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie  
M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie  
M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation  
M. MAURY Jean-Philippe Cardiologie  
Mme MAZEREEUW Juliette Dermatologie  
M. MINVILLE Vincent Anesthésiologie Réanimation  
M. OTAL Philippe Radiologie  
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile  
M. RITZ Patrick (C.E) Nutrition  
M. ROLLAND Yves (C.E) Gériatrie  
M. ROUGE Daniel (C.E) Médecine Légale  
M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie  
M. ROUX Franck-Emmanuel Neurochirurgie  
M. SAILLER Laurent Médecine Interne  
M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie  
M. SENARD Jean-Michel (C.E) Pharmacologie  
M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie  
M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail  
M. SOULIE Michel (C.E) Urologie  
M. SUC Bertrand Chirurgie Digestive  
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie  
Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique  
M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique  
M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie

M. ABBO Olivier Chirurgie infantile  
M. AUSSEIL Jérôme Biochimie et biologie moléculaire  
M. BERRY Antoine Parasitologie  
M. BOUNES Vincent Médecine d'urgence  
Mme BOURNET Barbara Gastro-entérologie  
M. CHAPUT Benoît Chirurgie plastique et des brûlés  
Mme DALENC Florence Cancérologie  
M. DE BONNECAZE Guillaume Anatomie  
M. DECRAMER Stéphanie Pédiatrie  
Mme FARUCH-BILFELD Marie Radiologie et Imagerie Médicale  
M. FAGUER Stanislas Néphrologie  
M. FRANCHITTO Nicolas Addictologie  
Mme GARDETTE Virginie Epidémiologie  
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio Chirurgie Plastique  
M. GATIMEL Nicolas Médecine de la reproduction  
M. GUILLEMINAULT Laurent Pneumologie  
Mme LAPRIE Anne Radiothérapie  
M. LAURENT Camille Anatomie Pathologique  
M. LE CAIGNEC Cédric Génétique  
M. MARCHEIX Bertrand Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
M. MEYER Nicolas Dermatologie  
M. MUSCARI Fabrice Chirurgie Digestive  
M. PUGNET Grégory Médecine interne, Gériatrie  
M. REINA Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique  
M. RENAUDINEAU Yves Immunologie  
M. SILVA SIFONTES Stein Réanimation  
M. SOLER Vincent Ophtalmologie  
Mme SOMMET Agnès Pharmacologie  
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia Gériatrie et biologie du vieillissement  
M. TACK Ivan Physiologie  
M. VERGEZ Sébastien Oto-rhino-laryngologie  
M. YSEBAERT Loïc Hématologie

**P.U. Médecine générale**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**Professeur Associé de Médecine**

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**  
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL**  
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurora	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAÛNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VUJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CÂMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGRÈE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anna	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GAŞQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUÉNEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurora	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. ESCOURROU Emilie

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr CHICOUA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila  
Dr. BOUSSIER Nathalie

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES, PHOTOS, ICONOGRAPHIES ET TABLEAUX</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<b>1. GENERALITES</b> .....	<b>6</b>
1.1. LE CŒUR.....	6
1.1.1. <i>Origine embryologique du cœur et de ses cavités</i> .....	6
1.1.2. <i>Anatomie du cœur</i> .....	8
1.1.3. <i>Histologie cardiaque</i> .....	15
1.1.4. <i>Les différents cardiomyocytes</i> .....	19
1.1.5. <i>Le cardiomyocyte contractile</i> .....	20
1.1.6. <i>Fonction contractile du cardiomyocyte</i> .....	25
1.2. CLASSIFICATION DES CARDIOMYOPATHIES .....	26
1.3. CARDIOMYOPATHIE ARYTHMOGENE DU VENTRICULE DROIT .....	28
1.3.1. <i>Historique</i> .....	28
1.3.2. <i>Epidémiologie et histoire naturelle de la maladie</i> .....	29
1.3.3. <i>Caractéristiques moléculaires</i> .....	30
1.3.4. <i>Physiopathologie</i> .....	32
1.3.5. <i>Démarche diagnostique</i> .....	37
1.3.6. <i>La place de l'examen anatomopathologique</i> .....	46
<b>2. OBJECTIFS</b> .....	<b>50</b>
<b>3. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>51</b>
3.1. SELECTION ET DESCRIPTION DES CAS .....	51
3.2. ANALYSES MORPHOLOGIQUES MICROSCOPIQUES ET INFORMATIQUES.....	53
3.3. PREPARATION DES ECHANTILLONS POUR ANALYSE EN IMMUNOFLOUORESCENCE.....	54
3.4. CARACTERISTIQUES ET ANALYSE DES ANTICORPS TESTES .....	56
3.5. CARACTERISTIQUES DES FLUOROCHROMES UTILISES .....	57
<b>4. RESULTATS</b> .....	<b>58</b>
4.1. DONNEES CLINIQUES ET PARACLIQUES DES PATIENTS PORTEURS D'UNE CAVD AVEREE OU SUSPECTS DE CAVD .....	58
4.2. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	60
4.2.1. <i>Analyses morphologiques</i> .....	60
4.2.2. <i>Analyses en immunofluorescence</i> .....	67
<b>5. DISCUSSION</b> .....	<b>80</b>
5.1. DONNEES MORPHOLOGIQUES DES BIOPSIES .....	81
5.2. DONNEES IMMUNOHISTOCHIMIQUES .....	84
5.2.1. <i>PCM-1</i> .....	84
5.2.2. <i>PKP2 et DSG2</i> .....	87
5.2.3. <i>DSP</i> .....	88
<b>6. CONCLUSION</b> .....	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>90</b>
<b>ANNEXES :</b> .....	<b>95</b>
ANNEXE 1 : RAPPELS DE LA CLASSIFICATION DES CARDIOMYOPATHIES .....	95
ANNEXE 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES CLINIQUES ET PARA CLINIQUES DES TREIZE PATIENTS SUSPECTS DE CAVD ET DES TROIS PATIENTS DONT LE DIAGNOSTIC FUT AVERE APRES AUTOPSIE .....	105

## Liste des abréviations

BET : Biopsie endomyocardique transveineuse

CAVD : Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CMR : Cardiomyopathie restrictive

DSC2 : Desmocolline-2

DSG2 : Desmogléine-2

DSP : Desmoplakine

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echographie trans-thoracique

FI : Filaments intermédiaires

HE : Hémalun éosine

ICT : Insuffisance cardiaque terminale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

OD : Oreillette droite

OG : Oreillette gauche

PKG : Plakoglobine

PKP2 : Plakophiline-2

TM : Trichrome de Masson

TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenues

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule Gauche



## Liste des figures, photos, iconographies et tableaux

Figure 1 : Tube cardiaque.....	7
Figure 2 : Les différents champs cardiaques et leurs dérivés dans le cœur normal .....	7
Photo 1 : Face antérieure (A) et postérieure (B) du cœur .....	9
Figure 3 : Schéma de l'anatomie interne du cœur.....	10
Photo 2 : Vue supérieure de coupes transversales du cœur .....	12
Figure 4 : Vue supérieure de coupes transversales du cœur passant par les valves .....	13
Figure 5 : Schéma de la vascularisation artérielle et veineuse du cœur .....	14
Photo 3 : Coupe transversale du cœur passant par les cavités ventriculaires.....	16
Figure 6 : Schéma et photo de l'histologie de la paroi du cœur .....	16
Photo 4 : Coupe histologique d'une valve cardiaque normale .....	17
Figure 7 : Schéma et photos d'une coupe histologique du myocarde.....	20
Photo 5 : Microscopie électronique du myocarde.....	21
Figure 8 : Schéma de l'ultrastructure cardiomyocytaire.....	21
Figure 9 : Schéma et photo prise en microscopie électronique d'un sarcomère.....	22
Photo 6 : Disque intercalaire en microscopie électronique .....	23
Figure 10 : Schéma de la structure moléculaire du disque intercalaire .....	24
Figure 11 : Schéma de la structure moléculaire membranaire du cardiomyocyte .....	25
Figure 12 : Représentation schématique des principales cardiomyopathies .....	27
Figure 13 : Représentation schématique de la CAVD .....	28
Tableau 1 : Principales mutations connues impliquées dans la CAVD.....	31
Figure 14 : Schéma de l'implication de la voie de signalisation Wnt/Béta caténine dans la physiopathologie de la CAVD .....	32
Figure 15 : Schématisation de l'origine commune hypothétique des cardiomyocytes et des adipocytes dans la CAVD .....	35
Figure 16 : Schématisation de l'hypothèse de transdifférenciation des cardiomyocytes et des adipocytes dans la CAVD .....	36
Tableau 2 : Critères diagnostics de la CAVD proposés par la Task Force .....	39
Iconographie 1 : Onde epsilon .....	40
Photo 7 : Coupe transversale passant par les cavités ventriculaires d'un cœur de CAVD.....	48
Photo 8 : Photo de lames histologiques montrant une CAVD de stade avancé. ....	49
Tableau 3 : Récapitulatif et descriptif de notre échantillon de cas.....	52
Tableau 4 : Récapitulatifs des différents protocoles utilisés pour l'anti-DSP.....	55
Tableau 5 : Scores diagnostics estimés pour les treize cas de patients suspects de CAVD, à partir des informations cliniques et du bilan paraclinique hors examen anatomopathologique. ....	59

Photo 9 : Illustrations de différents degrés de sévérité de perte cardiomyocytaire sur lames histologiques colorées avec le Trichrome de Masson.....	60
Photo 10 : Illustration, en TM, d'une fibrose interstitielle diffuse quantifiée à 32.3%.....	61
Photo 11 : Illustrations, en coloration HE, du score utilisé pour quantifier le contingent adipocytaire.....	62
Photo 12 : Illustration, en coloration HE, de l'hétérogénéité de taille cardiomyocytaire observée.....	62
Photo 13 : Illustration d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitielle .....	62
Tableau 6 : Récapitulatif des paramètres morphologiques analysés chez les treize cas de patients suspects de CAVD et les trois patients atteints d'une CAVD avérée. ....	63
Tableau 7 : Tableau comparatif des scores diagnostics obtenus avec et sans analyse histologique selon les critères proposés par la Task Force.....	65
Tableau 8 : Récapitulatif des paramètres morphologiques analysés au niveau des VD, VG et septum des cas issus de pièces opératoires. ....	66
Photo 14 : Illustration de l'atteinte isolée ventriculaire droite du cas n°6 .....	66
Tableau 9 : Résultats de l'immunomarquage de PCM-1 .....	68
Photo 15 : Illustration du marquage de PCM-1 dans un cœur sain .....	69
Photo 16 : Illustrations, en immunofluorescence, de la positivité de PCM-1 dans les CAVD +. ....	70
Photo 17 : Illustrations, en immunofluorescence, de l'absence de marquage nucléaire cardiomyocytaire (WGA + DAPI + GFP) .....	71
Photo 18 : Illustrations, en immunofluorescence, de la positivité de PCM-1 dans le cas CMD n°25. ....	72
Photo 19 : Marquage nucléaire adipocytaire de PCM-1 dans un cas de CMI.....	72
Tableau 10 : Résultats de l'immunomarquage de PKP2 et DSG2.....	74
Photo 20 : Illustrations des résultats de l'immunomarquage de PKP2 et DSG2 dans deux cas de CAVD mutées PKP2 (cas n°13 et 15) et un cas de CAVD muté DSG2 (cas n°14) .....	76
Photo 21 : Illustrations de l'immunomarquage de PKP2 et DSG2 dans un cas de CMH (casn°20), un cas de CAVD (cas n°25), et un cas de CMI (cas n°28).....	78
Photo 22 : Coupe transversale passant par les deux ventricules d'un cœur explanté. ....	96
Photo 23 : Coupe histologique d'une CMD.....	97
Photo 24 : Coupe transversale passant par les cavités ventriculaires d'une CMH. ....	99
Photo 25 : Lames histologiques d'une CMH. ....	100
Photo 26 : Lames histologiques d'une amylose cardiaque.....	102
Photos 27 : Lames histologiques d'une hémochromatose cardiaque. ....	102
Photo 28 : Coupe transversale passant par les cavités ventriculaires montrant une trabéculatation accentuée droite et gauche .....	103

## INTRODUCTION

La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit est une pathologie caractérisée par des anomalies musculaires structurelles secondaires au remplacement progressif du tissu myocardique par un tissu adipeux et fibreux.

Il s'agit d'une maladie héréditaire essentiellement de transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable.

Les signes cliniques couvrent un vaste spectre de manifestations allant de l'absence complète de symptômes, à des arythmies variées pouvant conduire à la mort subite, parfois révélatrice, principalement chez des sujets jeunes et sportifs.

Son diagnostic, encore aujourd'hui est difficile. Il nécessite une prise en charge multidisciplinaire et repose sur un faisceau d'arguments, incluant parfois une analyse anatomopathologique.

Bien qu'étant considéré comme le gold standard, l'examen anatomopathologique présente de nombreuses limites.

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité réaliser une étude morphologique et en immunofluorescence pour évaluer les critères diagnostiques et rechercher de nouveaux outils pouvant améliorer la pertinence diagnostique de cette pathologie au risque vital non négligeable.

# 1. GENERALITES

## 1.1. Le cœur

### 1.1.1. Origine embryologique du cœur et de ses cavités

Le cœur est le premier organe fonctionnel de l'embryon. Sa morphogénèse se réalise entre les 15<sup>ème</sup> et 50<sup>ème</sup> jours du développement embryonnaire. Depuis 2001 son origine est mieux connue. En effet, trois équipes, dont celle de Kelly et Buckingham(1), s'intéressant aux cardiopathies congénitales, ont mis en évidence l'existence d'un second champs cardiaque. Ainsi, le cœur dériverait du tube cardiaque primitif, du second champ cardiaque et de deux populations cellulaires extracardiaques.

Pour rappel, le cœur a pour origine le mésoderme splanchnique antérieur situé entre le feuillet embryonnaire ventral appelé endoderme et le feuillet dorsal, l'ectoderme(3).

Les cellules du mésoderme se regroupent en îlot de cellules angioformatrices qui trouvent leur origine de chaque côté de la ligne primitive de l'embryon.

Ces îlots cellulaires migrent vers la partie encéphalique de l'embryon et se rejoignent à l'avant de la plaque neurale pour former un plexus vasculaire en forme de croissant : la plaque cardiogénique.

La plaque cardiogénique se divise en deux couches : ventrale et dorsale.

La majeure partie de la couche ventrale sera à l'origine du myocarde alors que la couche dorsale donnera le péricarde.

Au 18<sup>ème</sup> jour de la vie intra-utérine, l'ébauche cardiaque s'invagine pour former les tubes cardiaques primitifs droit et gauche qui sont réunis par un pont antérieur, appelé le croissant cardiaque.

Ces deux tubes fusionnent sur la ligne médiane pour former le tube cardiaque primitif.

C'est un organe rectiligne, impair et médian, situé dans la cavité péricardique.

Il donnera naissance au ventricule gauche et à la partie antérieure des oreillettes contenant les auricules.



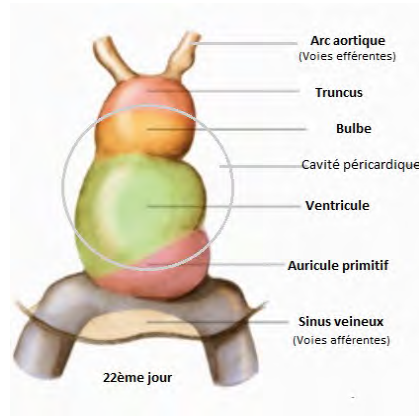


Figure 1 : Tube cardiaque

Le second champ cardiaque, quant à lui, migre aux extrémités du tube cardiaque primitif lors de la loop (ou plicature cardiaque) et se divise en deux parties.

La partie antérieure contribue à la formation du ventricule droit et de la voie d'éjection incluant les troncs artériels intra péricardiques.

La partie postérieure participe à la septation auriculaire et atrioventriculaire, et à l'incorporation des veines pulmonaires et systémiques dans les oreillettes.

Des études ont montré que les deux populations de cellules progénitrices du cœur étaient présentes dès le stade de plaque cardiogénique(2)

Les cellules de la crête neurale cardiaque donnent le signal au second champ cardiaque pour ajouter des myocytes à la voie d'éjection et au ventricule droit. Les cellules de l'épicaarde participent à la formation des artères coronaires

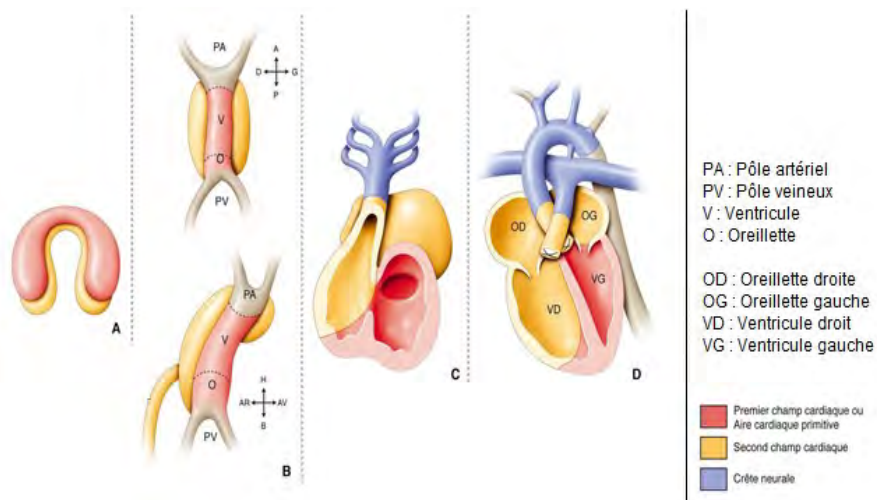


Figure 2 : Les différents champs cardiaques et leurs dérivés dans le cœur normal

### 1.1.2. Anatomie du cœur

Le cœur est un organe musculaire creux, en forme de pyramide, situé dans le médiastin moyen et dont les deux tiers de la masse se situent à gauche de la ligne médiane. En avant et en arrière, il est limité par la cage thoracique et latéralement par les poumons. En latéral droit il s'étend de l'insertion de la 3<sup>ème</sup> côte à celle de la 6<sup>ème</sup> parallèlement au sternum. En latéral gauche il s'étend de l'insertion de la 2<sup>ème</sup> côte jusqu'au 5<sup>ème</sup> espace intercostale. En inférieur il répond au diaphragme.(4)

En moyenne, le cœur mesure 13 cm de long, 8 cm de large et pèse 350 gr. Cependant sa taille et son poids varient en fonction de l'âge, du sexe, de la corpulence et de la condition physique de l'individu.

#### 1.1.2.1. Concernant sa configuration externe

Le cœur est de forme triangulaire et possède trois faces : une face antérieure (ou sterno-costale), une face inférieure (ou diaphragmatique) et une face latérale gauche (ou pulmonaire). Il présente un apex antérieur orienté vers le bas et vers la gauche, et une base postérieure orientée vers le haut et vers la droite. Sur la base s'abouchent les gros troncs artériels que sont l'artère pulmonaire et l'aorte.

Il est composé de quatre cavités, couplées deux à deux formant un cœur droit et un cœur gauche qui fonctionnent comme deux pompes juxtaposées et synchronisées.

Les oreillettes, cavités de petite taille, de topographie supérieure, ont pour rôle de réceptionner le sang. Elles sont pourvues d'un auricule : à droite l'auricule possède une base large alors qu'à gauche, l'auricule est rétracté, présentant un aspect en « chaussette ». Elles sont séparées par le sillon inter auriculaire. Au niveau de l'oreillette droite s'abouchent les veines caves supérieure et inférieure (fermées en avant par une valvule). Au niveau de l'oreillette gauche s'abouchent dans la partie supérieure les veines pulmonaires droite et gauche supérieures et inférieures.

Les ventricules, cavités de plus grande taille, de topographie inférieure, ont pour rôle d'éjecter le sang au travers d'un vaisseau artériel : l'artère pulmonaire pour le ventricule droit et l'aorte pour le ventricule gauche.

Il y a trois sillons principaux :

- le sillon auriculoventriculaire (ou coronaire) qui sépare le massif auriculaire en arrière des ventricules antéro-inférieurs.

- le sillon interventriculaire antérieur qui sépare sur la face antérieure les deux ventricules et dans lequel circule une branche de l'artère coronaire gauche (l'artère interventriculaire antérieure).

- le sillon interventriculaire postérieur qui sépare sur la face postérieure les deux ventricules et dans lequel circule l'artère interventriculaire postérieure.

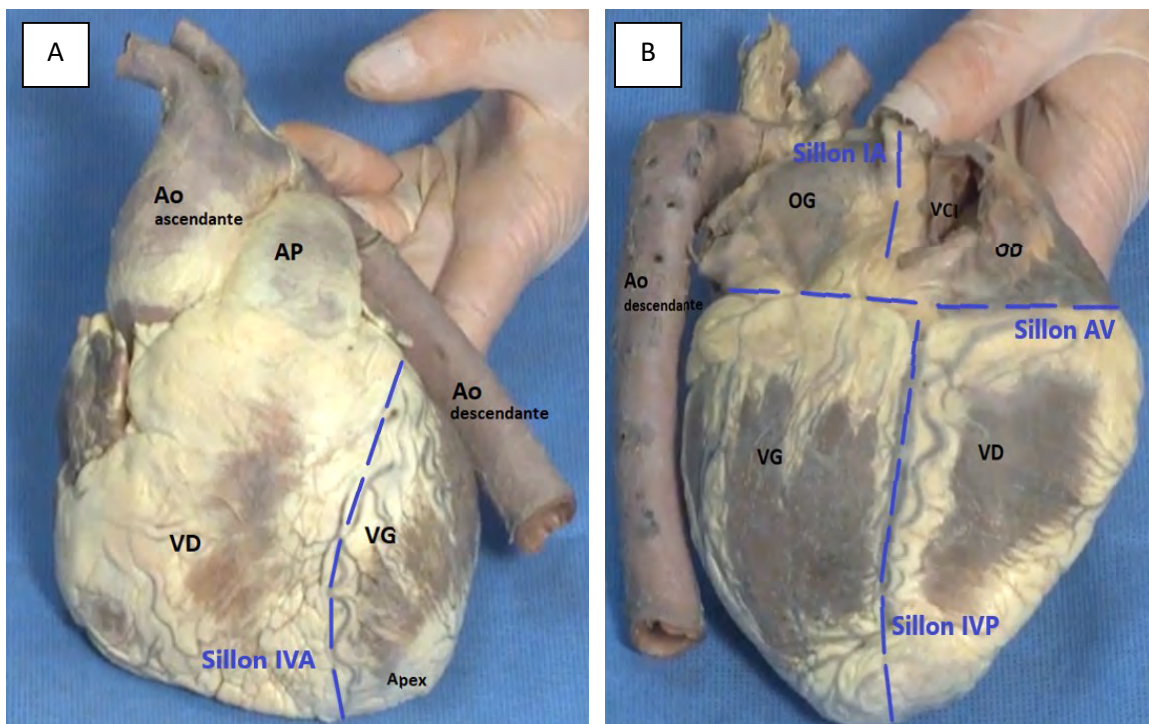


Photo 1 : Face antérieure (A) et postérieure (B) du cœur

### 1.1.2.2. Concernant sa configuration interne :

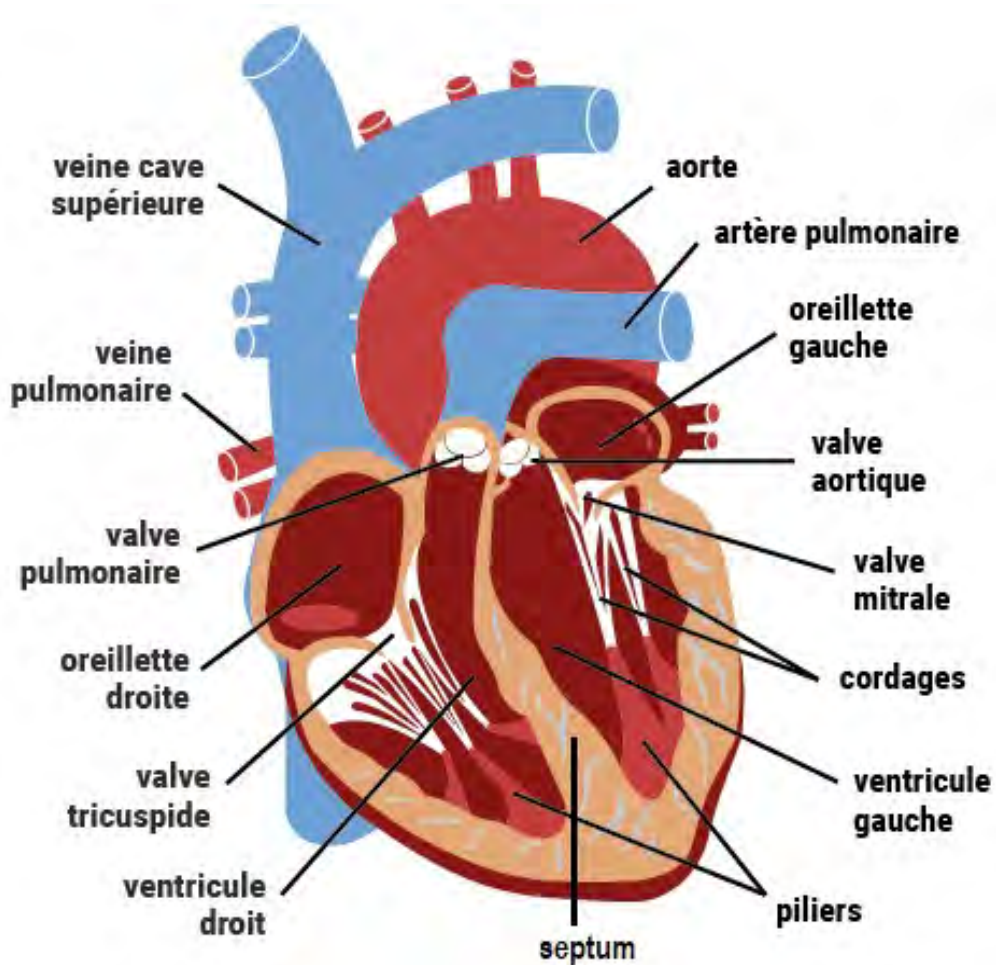


Figure 3 : Schéma de l'anatomie interne du cœur

Le cœur est un organe creux, cloisonné, subdivisé en deux parties droite et gauche par le septum :

- Le septum inter-atriale, fibro-adipeux, qui comporte le foramen ovale et sépare les deux oreillettes.

- Le septum interventriculaire, musculaire, qui possède une fine portion membraneuse à son extrémité supérieure, dans lequel siège le tronc du faisceau de His. Il sépare les deux ventricules.

*La description est faite en suivant le sens de circulation du sang.*



Le sang pauvre en oxygène débute son parcours intracardiaque dans la partie droite du cœur en pénétrant dans l'oreillette droite (OD) par les veines caves supérieure et inférieure. L'OD possède une paroi irrégulière, dite pectinée, plus lisse en postérieur.

Le sang se dirige ensuite dans la chambre de remplissage du ventricule droit (VD) en passant à travers la valve atrioventriculaire droite (ou tricuspide). C'est une valve composée de trois feuillets, également appelés cuspidés ou valvules. Il y a la cuspidé antérieure, la plus grande, la cuspidé postérieure et la cuspidé septale. Les valvules sont fixées à la paroi ventriculaire au niveau de reliefs musculaires appelés piliers (ou muscle papillaire ventriculaire) par l'intermédiaire de cordages.

Le VD, de forme pyramidale, possède une paroi fine qui mesure entre de 3 et 6 mm environ. Il représente  $\frac{1}{4}$  de la masse du VG. Il est divisé en trois parties :

- Une chambre de remplissage postéro inférieure, comportant la valve tricuspide, les cordages, trois colonnes charnues (une pour chaque cuspidé) et la trabécule septomarginale comportant la branche droite du faisceau de His,
- Un apex trabéculé,
- Une chambre de chasse (ou conus ou infundibulum pulmonaire), antérosupérieure, correspondant à une structure musculaire tubulaire dans laquelle siège la valve pulmonaire.

La crête supra-ventriculaire sépare l'entrée du VD (valvule tricuspide) et sa sortie (valve pulmonaire)

Le sang gagne ensuite l'artère pulmonaire pour être oxygéné en passant au travers de la valve du même nom. C'est une valve dite orificielle, constituée de trois valvules semi-lunaires (antérieure, droite et gauche).

Le sang oxygéné revient dans le cœur par les veines pulmonaires supérieures et inférieures droite et gauche. Elles s'abouchent à la partie supérieure de l'oreillette gauche (OG), cavité à paroi lisse et plus petite que l'oreillette droite.

Il rejoint la chambre de chasse du VG en passant par la valve atrioventriculaire gauche (ou mitrale). C'est une valve composée de deux feuillets : la valvule médiale antérieure et la valvule latérale postérieure. Elles sont fixées par d'épais et puissants cordages à des muscles papillaires bifides ou multifides

appelées muscle papillaire antérieur et postérieur. En plus des deux grandes valvules, la valve mitrale possède deux petites valvules appelées cuspidés commissurales.

La cavité du VG est de forme ellipsoïde. Elle est divisée comme celle du VD en une chambre de remplissage hérissée de colonnes charnues et une chambre de chasse à paroi lisse

La paroi du VG est à peu près trois fois plus épaisse que celle du VD et mesure entre 9 et 12mm.

La chambre de chasse longe la paroi septale vers la valve aortique. Cette une valve orificielle composée de trois solides valvules semi-lunaires antérieure, droite et gauche.

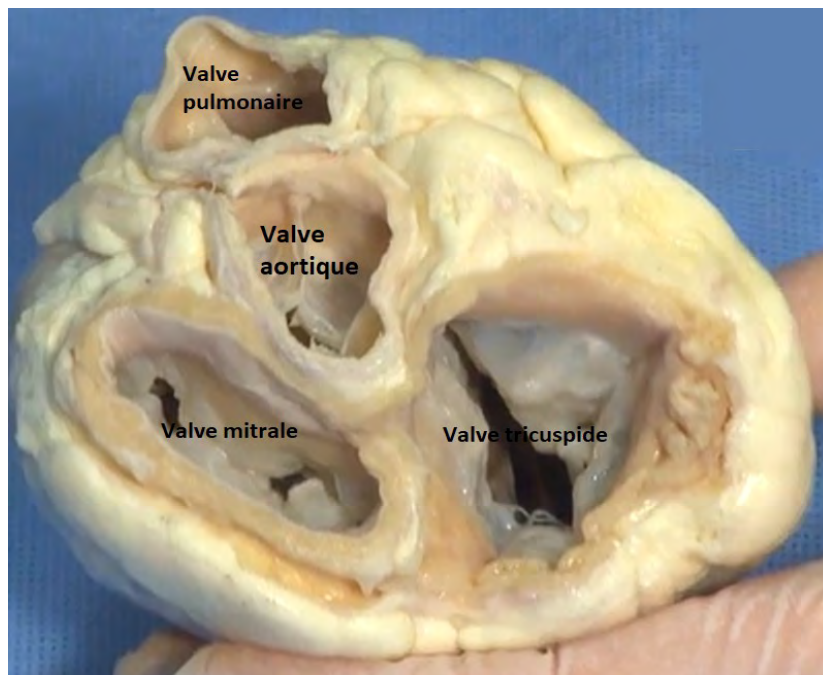


Photo 2 : Vue supérieure de coupes transversales du cœur

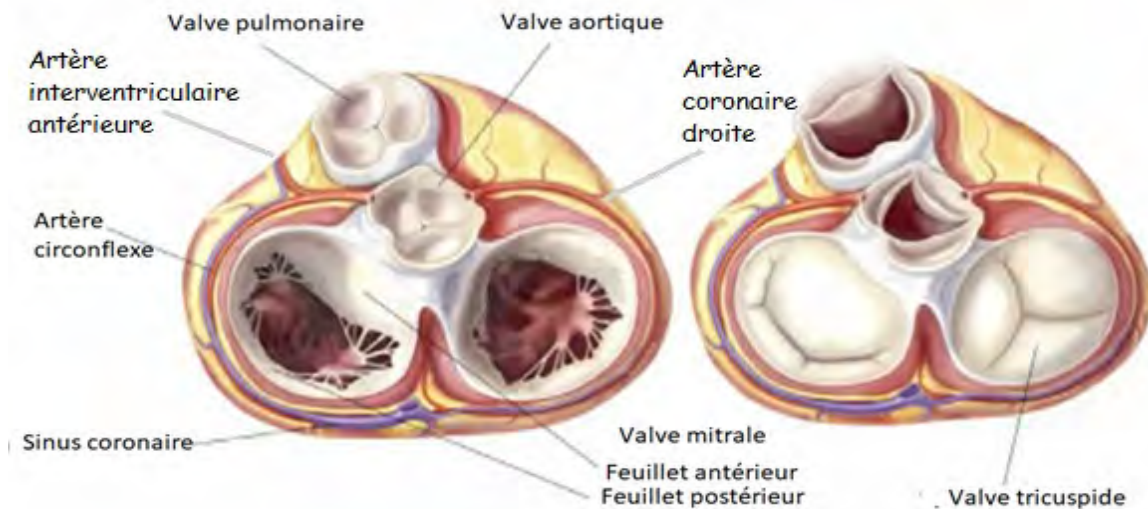


Figure 4 : Vue supérieure de coupes transversales du cœur passant par les valves

Le cœur est vascularisé par la circulation coronaire. Elle se compose des artères coronaires (premières branches de l'aorte), d'un réseau capillaire enfoui sous la surface myocardique et de veines coronaires qui se réunissent dans le sinus coronaire et se jettent dans l'oreillette droite.

Les artères coronaires droite et gauche prennent naissance à la base de l'aorte ascendante, dans les sinus aortiques correspondant. Ils sont situés en regard des valvules droite et gauche de la valve aortique. Leurs troncs principaux cheminent dans les sillons coronaires (ou atrio-ventriculaires). Alors que les troncs des artères cheminent dans le tissu graisseux sub-épicardique des sillons, leurs branches de division sont souvent entourées de myocarde.

L'artère coronaire gauche donne le tronc commun qui passe entre le tronc pulmonaire et l'auricule gauche. Il se divise en deux, donnant l'artère coronaire interventriculaire antérieure qui descend dans le sillon interventriculaire antérieur, et l'artère circonflexe qui gagne la face dorsale par le sillon coronaire.

L'artère coronaire droite rejoint le bord droit du sillon coronaire et se retrouve ainsi recouverte par l'auricule droit. Elle donne en antérieur des branches pour l'OD et pour le VD. Ensuite elle se poursuit dans le sillon coronaire dorsal vers le sillon interventriculaire postérieur pour donner l'artère interventriculaire postérieure.

La plus grande partie du sang dépourvu d'oxygène provenant des parois du cœur coule dans les veines qui accompagnent les artères. Elles affluent vers le sinus coronaire qui est situé à la partie postérieure du sillon coronaire pour se jeter dans

l'OD. Les principales veines qui s'y jettent sont la veine interventriculaire antérieure qui devient la grande veine cardiaque, la veine moyenne du cœur (ou interventriculaire postérieure) et la petite veine cardiaque.

Le cœur est pourvu d'un épais réseau de vaisseaux lymphatiques qui se divise en un réseau profond endocardique, un réseau moyen myocardique et un réseau superficiel épicaudique. Des troncs vasculaires de plus gros calibre accompagnent l'aorte et le tronc pulmonaire en épicaudique. Les ganglions de drainage régionaux correspondant appartiennent au groupe des ganglions médiastinaux antérieurs et sont situés devant l'arc aortique.

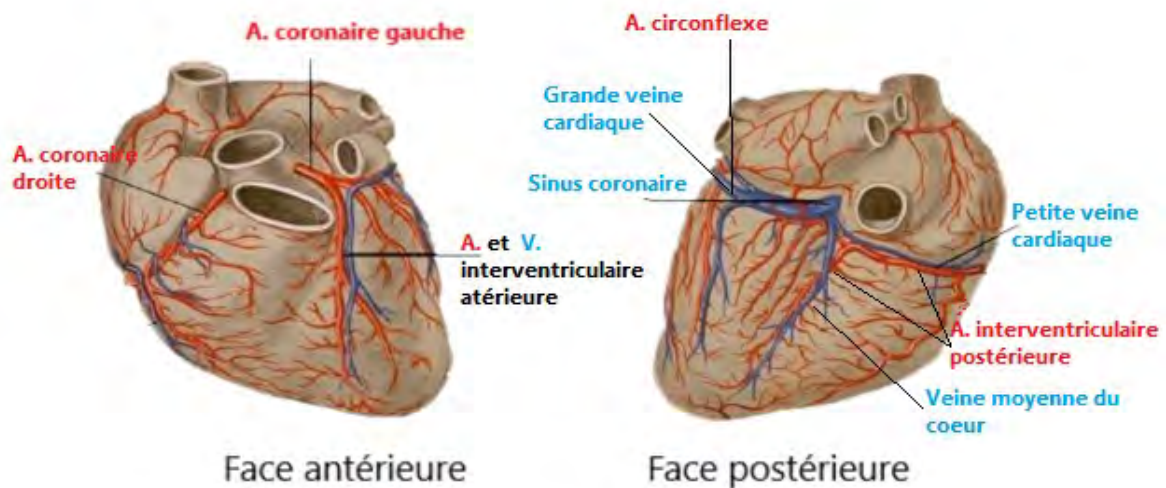


Figure 5 : Schéma de la vascularisation artérielle et veineuse du cœur



### 1.1.3. Histologie cardiaque

#### 1.1.3.1. La paroi du cœur

Le cœur est composé de trois tuniques tissulaires qui sont du versant externe vers le versant interne (Photo 3 et Figure 6) (5)(6) :

- **L'épicarde (ou péricarde viscéral)** : il s'agit d'un fin feuillet de tissu conjonctif fibreux conférant au cœur une surface lisse. Il comporte une couche de cellules mésothéliales pavimenteuses reposant sur un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques, fibres collagènes et adipocytes. Il contient les vaisseaux coronariens et des plexus nerveux.

Il se réfléchit sur le versant externe avec **le péricarde pariétal**. Il s'agit également d'un feuillet séreux composé de fibres de collagène, de fibres élastiques, recouvert d'une couche de cellules mésothéliales.

**La cavité péricardique** est l'espace « virtuel » située entre ces deux feuillets. Elle contient une faible quantité de liquide destinée à lubrifier les surfaces en contact et permet ainsi les mouvements du cœur durant sa contraction sans force de friction. Ensemble, ils délimitent le sac péricardique dans lequel est enfermé le cœur.

- **Le myocarde** : il est le constituant majoritaire de la paroi et représente la masse du cœur. Il s'agit d'un tissu musculaire strié spécialisé. Nous le détaillons plus bas dans un paragraphe dédié.

- **L'endocarde** : il tapisse les quatre cavités cardiaques et est d'épaisseur variée (plus épais dans les oreillettes et plus fin dans les ventricules). Il est constitué de trois couches :

- Une couche directement au contact du myocarde, dite « sous endocardique » : elle se compose de fibres de collagène en continuités avec celles qui entourent les cellules musculaires du myocarde adjacent. Elle renferme des cellules de Purkinje.

- Une couche intermédiaire : c'est la couche la plus épaisse notamment au niveau des oreillettes. Elle est composée de fibres de collagène et de fibres élastiques organisées parallèlement à la partie plus profonde et contient des myofibroblastes.

- Une couche interne, au contact de la circulation sanguine : elle est constituée d'une couche de cellules endothéliales aplaties, en continuité avec l'endothélium parvenant au cœur et qui en repart.

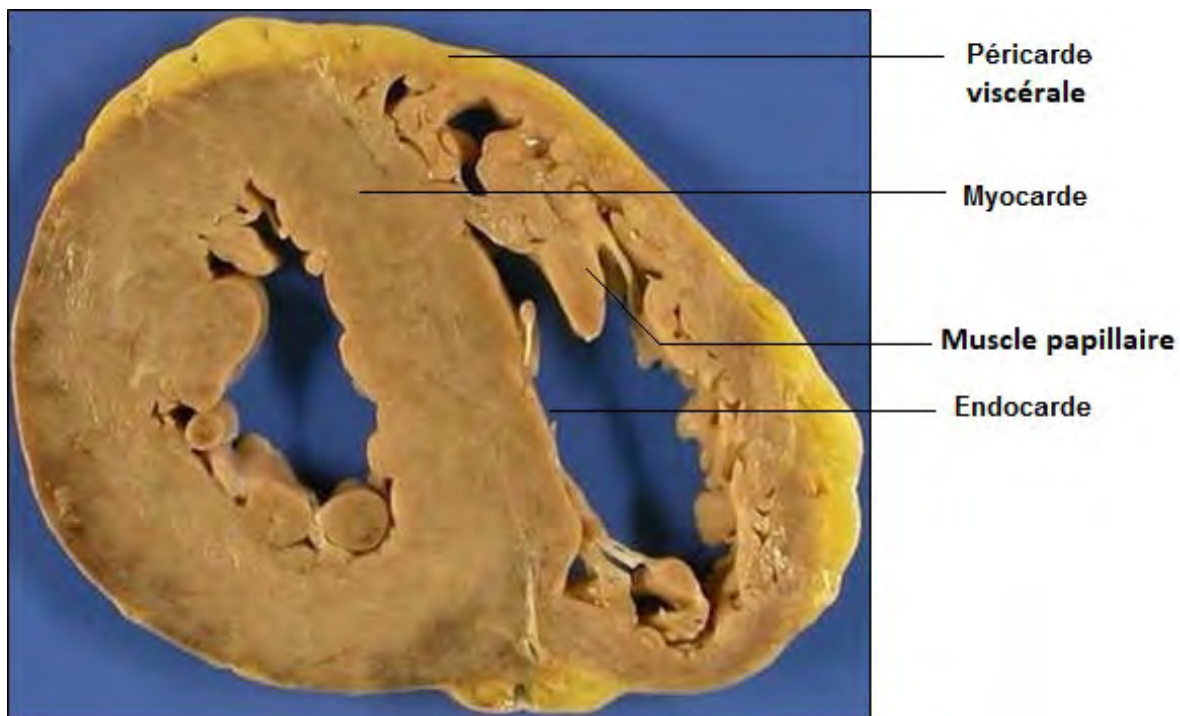


Photo 3 : Coupe transversale du cœur passant par les cavités ventriculaires

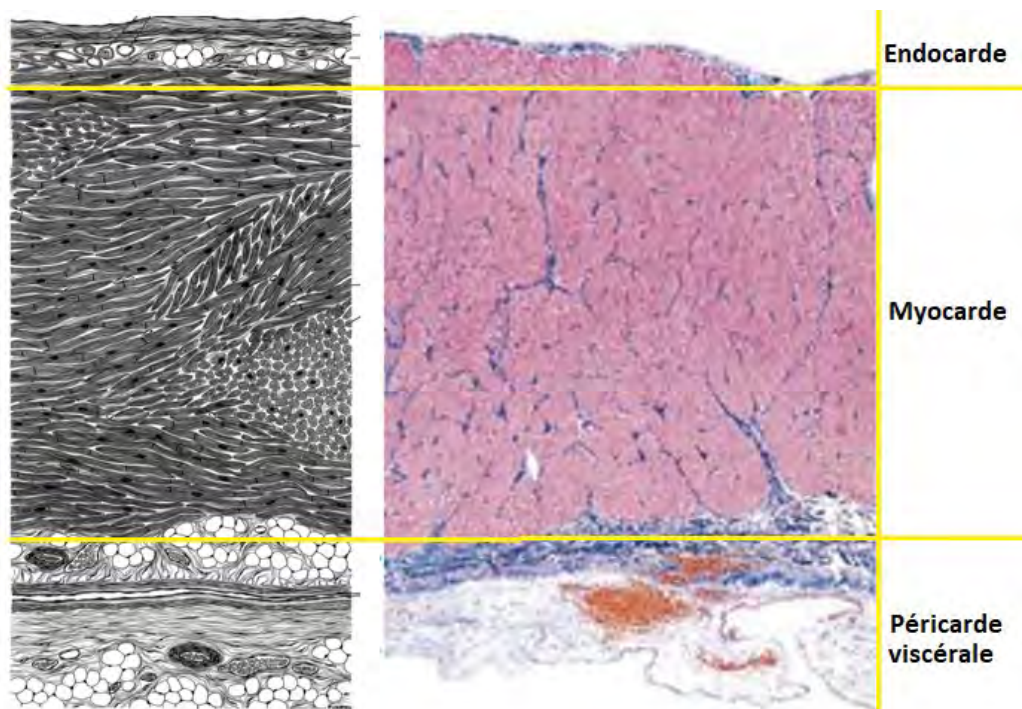


Figure 6 : Schéma et photo de l'histologie de la paroi du cœur

### 1.1.3.2. Les valves

*Un petit mot sur la structure histologique générale des différentes valves cardiaques (Photo 4).*

Le tissu valvulaire correspond à un tissu conjonctif trilamellaire bordé, sur ses deux versants, d'une fine couche d'endothélium, en continuité avec celle des cavités cardiaques. Il s'organise en trois tuniques de tissu conjonctif lâche : une fibrosa, une spongiosa et une ventricularis. Sa particularité est de ne pas être vascularisée.

La fibrosa correspond à un plateau fibreux qui est en continuité avec l'anneau valvulaire fibreux. Elle est riche en fibres de collagène. Elle est revêtue en surface par une couche de cellules endothéliales au rôle anti-adhérent et anti-thrombotique.

La spongiosa, couche intermédiaire, est composée de fibres de collagène en moindre densité et de fibres élastiques.

La ventricularis, est la couche située face aux ventricules, est également composée de fibres de collagène, de fibres élastiques et est revêtue en surface par une couche de cellules endothéliales.

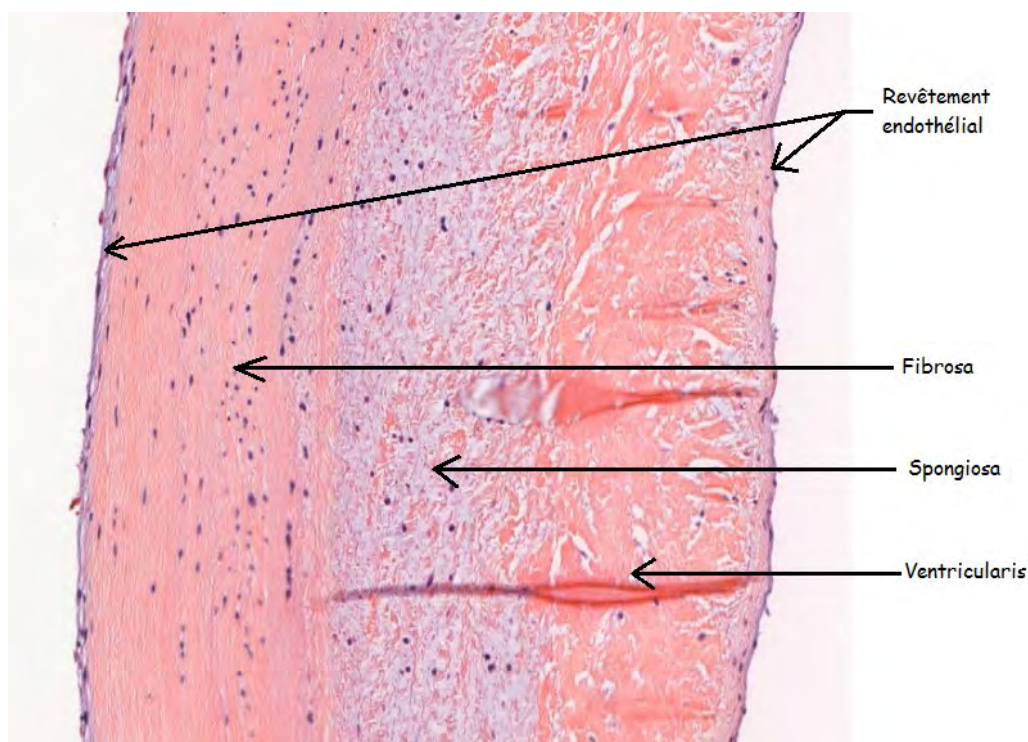


Photo 4 : Coupe histologique d'une valve cardiaque normale

### 1.1.3.3. Le myocarde

Le myocarde représente le muscle cardiaque l'élément contractile du cœur. Il s'agit d'un muscle strié constitué d'un squelette fibreux et de cardiomyocytes contractiles.

Le squelette fibreux comprend les quatre anneaux valvulaires, le septum fibreux et la charpente conjonctive inter et intra fasciculaire. Il se compose de fibres de collagène, de fibre de réticuline, de fibroblastes, d'adipocytes, de vaisseaux et de nerfs. Sa densité diffère en fonction de sa topographie. Très dense au niveau des anneaux et de plus en plus lâche au fur et à mesure de ses ramifications entre les cardiomyocytes, où il est semblable à l'endomysium des cellules musculaires striées.

Les cardiomyocytes contractiles sont des cellules spécialisées qui ont la particularité d'être ramifié à leurs extrémités et de s'anastomoser entre elles pour former un réseau tri-dimensionnel de fibres musculaires.

La masse du myocarde et le diamètre des cardiomyocytes diffèrent d'une cavité à l'autre en fonction de la charge de travail qu'elles subissent. Ainsi au niveau des oreillettes, le myocarde est d'épaisseur modérée et les cardiomyocytes sont de taille intermédiaire. Alors qu'au niveau des ventricules, et tout particulièrement du VG (où la charge est la plus importante), le myocarde est épais et les cellules myocardiques sont de grand diamètre.

A noter quelques différences structurelles entre les deux ventricules. En effet, au niveau du VD le myocarde s'organise en deux couches avec d'une part des fibres sous-épicardiques orientées parallèlement au sillon atrioventriculaire, et d'autre part, des fibres sous-endocardiques orientées longitudinalement de la base à l'apex qui sont en continuité avec la couche sous-épicardique ventriculaire gauche. Il est dépourvu de couche moyenne à disposition circonférentielle par opposition au VG. De plus, les cardiomyocytes du VD ont une taille environ 15% plus petite que les cardiomyocytes du VG.

Sur son versant interne, sous-endocardique, il forme des trabéculations, appelées colonnes charnues. Elles sont de 3 ordres. Les colonnes charnues de 1<sup>er</sup> ordre correspondent aux piliers du cœur, appelés également muscles papillaires.

Ceux sont des protrusions bombant dans la lumière des cavités ventriculaires, au sommet desquels s'insèrent des cordages tendineux valvulaires. Les colonnes

charnues de 2ème ordre, quant à elles, se fixent d'une paroi ventriculaire à une autre. Elles sont libres à leur partie moyenne. Les colonnes charnues de 3ème ordre correspondent à des bourrelets musculaires adhérents à la paroi ventriculaire.

#### 1.1.4. Les différents cardiomyocytes

Au sein du myocarde, il existe trois types de cellules spécialisées :

- **les cardiomyocytes cardionecteurs** : cellules du système atrio-ventriculaire qui ont pour rôle la production et la conduction de l'excitation. L'impulsion de la contraction née au niveau du nœud sinusal. L'impulsion provoque la contraction auriculaire et parvient au nœud auriculo-ventriculaire qui déclenche la contraction des ventricules en se propageant dans les branches droite et gauche du faisceau de His. Ces cellules sont de deux types : **les cellules nodales**, que l'on retrouve au niveau du nœud sinusal, du nœud atrio-ventriculaire et du faisceau de His, et **les cellules de Purkinje** que l'on retrouve au sein des branches droite et gauche du faisceau de His et de son réseau terminal. Elles mesurent entre 4 µm (cellules nodales) et 30 µm (cellules de Purkinje) de long. Elles possèdent un sarcoplasme abondant, riche en grains de glycogène et pauvres en myofibrilles. Elles ne possèdent ni stries scalariformes, ni striations transverses, ni tubules T, mais elles ont des desmosomes pour se lier les unes aux autres de manière linéaire. Les cellules de Purkinje se localisent dans l'endocarde profond du sillon interventriculaire et des ventricules.

- **les cardiomyocytes myoendocrines** : cardiomyocytes situés principalement dans l'OD qui possèdent de nombreux grains de sécrétion éosinophiles péri-nucléaires. Ces cellules atriales spécifiques ont des fonctions endocrines, elles sécrètent l'hormone anti-natriurétique. Cette hormone est impliquée dans la régulation de la pression sanguine et dans la composition électrolytique du liquide extracellulaire. Ces cellules atriales présentent des caractéristiques morphologiques particulières, elles sont plus petites que les cardiomyocytes ventriculaires. Elles sont également présentes dans le myocarde ventriculaire mais en moins grande quantité et sont localisées principalement dans le septum et le long du tissu nodal.



- **les cardiomyocytes contractiles** : principal constituant du muscle myocardique.

### 1.1.5. Le cardiomyocyte contractile

Le cardiomyocyte contractile est une cellule rectangulaire comportant un à deux noyaux centraux et nucléolés. Il mesure environ 100 et 150  $\mu\text{m}$  de long, 10 à 20  $\mu\text{m}$  de large et 10 à 30  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Contrairement aux cellules du muscle squelettique, elles ne fusionnent pas entre elles, mais s'alignent et se lient les unes aux autres au niveau de leurs extrémités bifurquées, pour former de longues chaînes (fibres musculaires) par l'intermédiaire de disques intercalaires (stries scalariformes).

Ceux sont des cellules striées comportant, comme les cellules du muscle squelettique, des filaments d'actine et de myosine organisés en sarcomères et donnant les myofibrilles intra-cytoplasmiques visibles en microscopie optique (Figure 7).

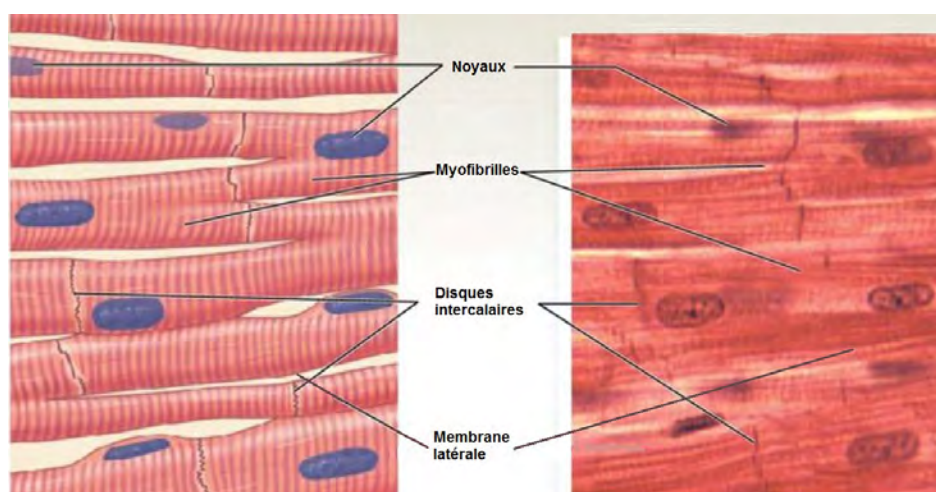


Figure 7 : Schéma et photos d'une coupe histologique du myocarde

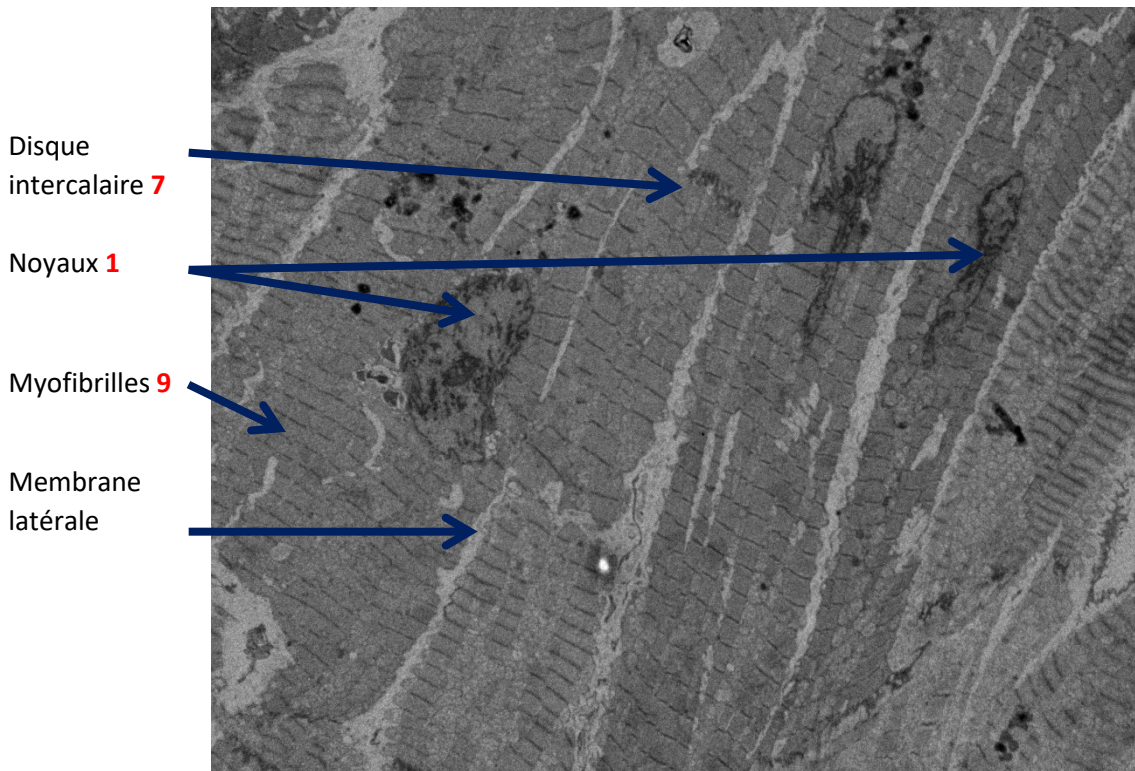


Photo 5 : Microscopie électronique du myocarde

D'un point de vue structurel, le cardiomyocyte s'organise en différents compartiments (Figure 8) :

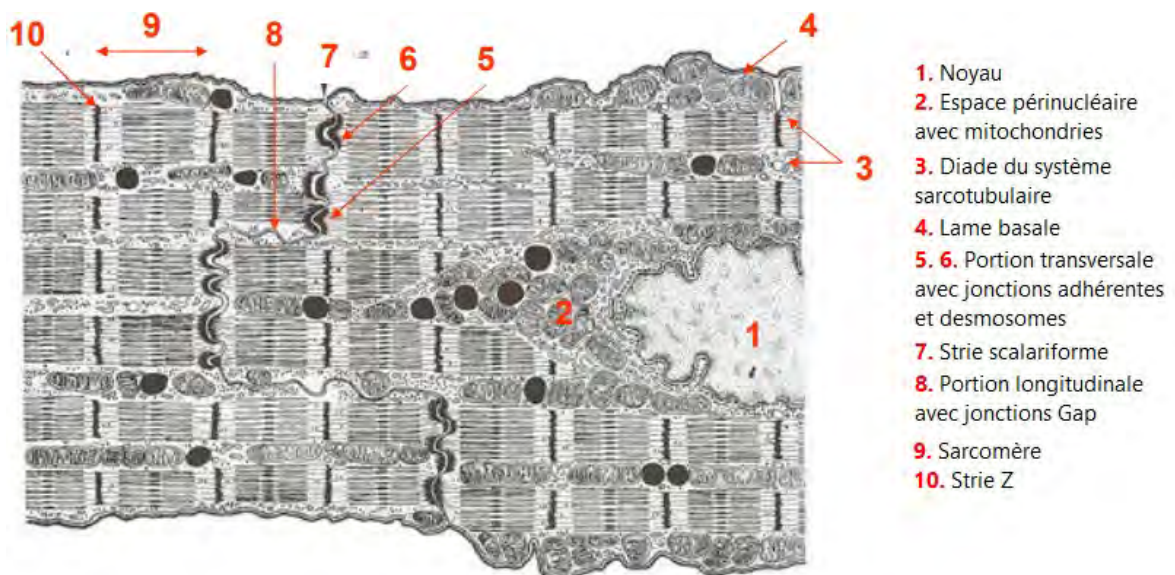


Figure 8 : Schéma de l'ultrastructure cardiomyocytaire

- **Les myofibrilles** (ou compartiment sarcomérique) (**9 et 10**) : elles constituent la base de l'activité contractile du cardiomyocyte (Figure 9).
  - En microscopie électronique elles apparaissent comme une alternance de bandes claires et de bandes denses qui correspondent respectivement aux bandes I et A visibles en microscopie optique. Cet aspect résulte de l'interpénétration de deux types de myofilaments dans le sarcoplasme du cardiomyocyte. Ils sont disposés parallèlement à l'axe longitudinal de la cellule.
  - Il s'agit de filaments de myosine, myofilaments épais, situés uniquement au niveau des bandes A, et de filaments d'actine, myofilaments fins situés à la fois au niveau des bandes I et en partie au niveau des bandes A. Il n'y a pas de filament d'actine au niveau de la bande H.
  - Ces myofilaments composent ainsi les unités contractiles des myofibrilles, les sarcomères. Ils sont délimités par deux stries Z.

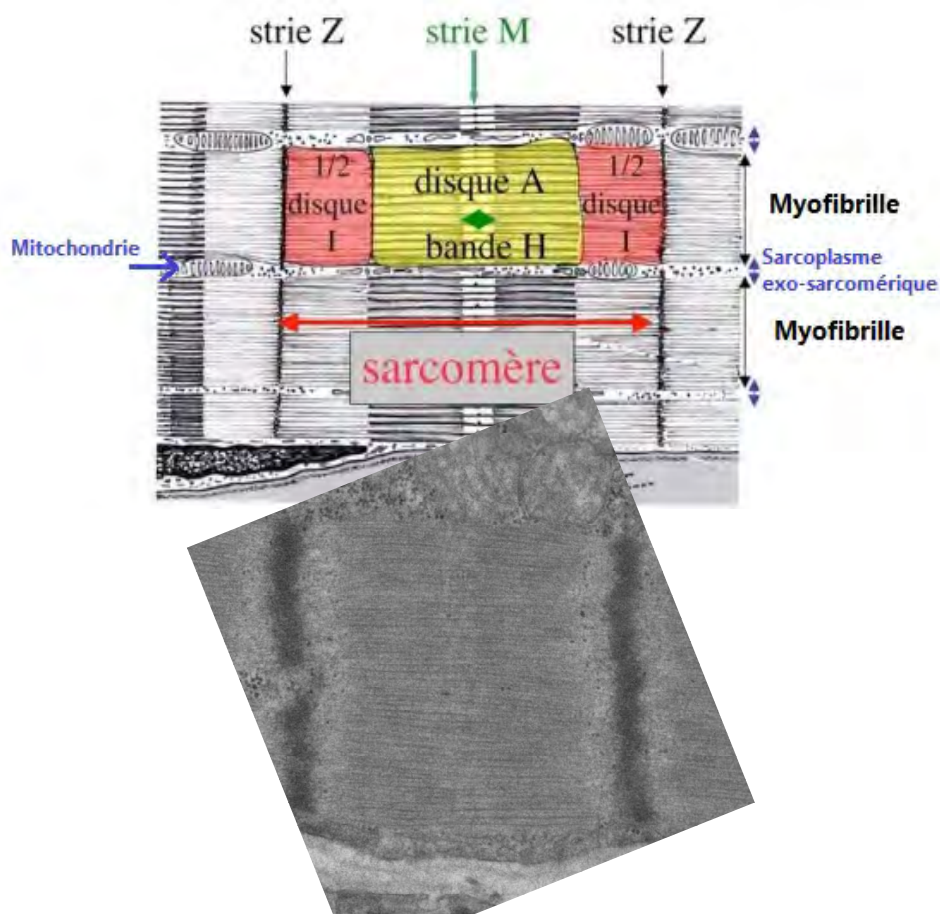


Figure 9 : Schéma et photo prise en microscopie électronique d'un sarcomère



- **La membrane latérale (ou sarcolemme) (3 et 4)** correspond à la membrane se trouvant en position latérale lors d'une section longitudinale. Elle joue un rôle clé dans l'interface avec la matrice extracellulaire et la lame basale, dans la fonction contractile ainsi que dans l'organisation tridimensionnelle du tissu cardiaque par formation des tubules transverses appelés tubules T.
  - o Le système des tubules T cardiaques est formé de larges invaginations de la membrane cellulaire (sarcolemme), pourvus d'un cell-coat et tapissés d'une lame basale, en regard des stries Z. Le réticulum sarcoplasmique associé aux tubules T est formé de tubules longitudinaux, les tubules L, anastomosés en un réseau à mailles irrégulières, s'étendant sous le sarcolemme et entre les myofibrilles sur une distance de 1, à 2 voire plusieurs sarcomères. Chaque tubule T est généralement associé à un seul tubule L, l'ensemble constituant une diade. C'est là que la dépolarisation de la membrane cytoplasmique amène le réticulum endoplasmique à libérer son calcium dans le sarcoplasme, ce qui déclenche la contraction des sarcomères.
- **Le disque intercalaire (ou strie scalariforme) (5 à 8)**, localisé à l'extrémité longitudinale des cardiomyocytes, toujours en regard d'une strie Z, il permet l'interconnexion directe entre deux cardiomyocytes adjacents et assurent ainsi la synchronisation de la contraction entre eux (Photo 6). Il présente une disposition en marche d'escalier avec des segments transversaux et des segments longitudinaux comportant au total trois types de jonctions intercellulaires :

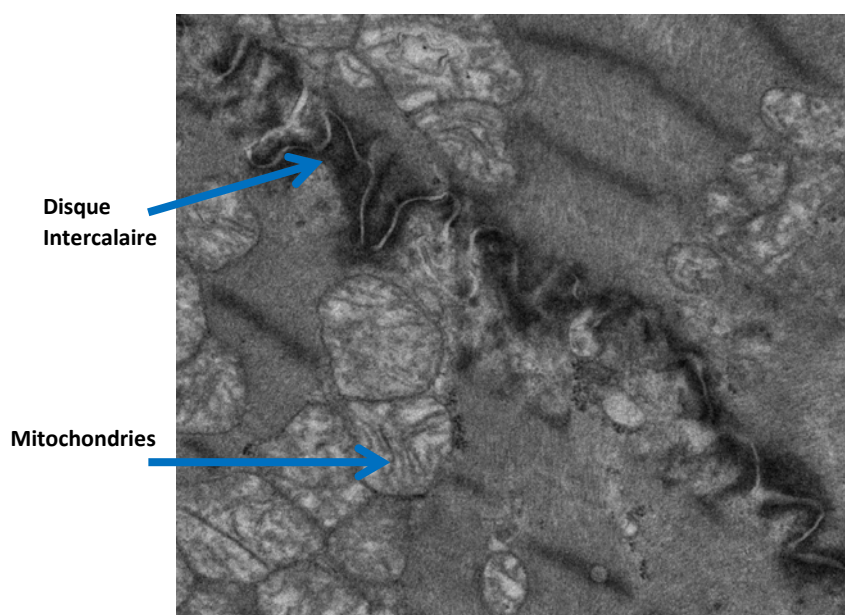


Photo 6 : Disque intercalaire en microscopie électronique

- **Les fascia adherens**, situés dans les portions transversales, ils sont similaires aux complexes jonctionnels épithéliaux de type zonula adherens. Il s'y attache les filaments d'actine des sarcomères terminaux afin de transmettre les forces contractiles d'une cellule à l'autre. Elles sont notamment constituées de protéines transmembranaires de type cadhérine.
- **Les jonctions communicantes (ou jonction GAP)** qui assurent la transmission du signal électrique de cellules en cellules sont surtout localisés dans la portion longitudinale de la strie scalariforme. Elles sont composées de connexine 43.
- **Les desmosomes** (Figure 10), points d'ancrage des filaments intermédiaires du cytosquelette, ils ont un rôle mécanique dans l'adhésion intercellulaire. Ils peuvent être retrouvés sur les deux types de portion de la strie scalariforme avec une prédominance pour la portion transversale. Ils sont constitués de trois principaux types de protéines. La desmoplakine (DSP) qui est une protéine intracellulaire se liant aux les filaments intermédiaires (FI) de desmine. La desmocolline-2 (DSC2) et la desmogléine-2 (DSG2) qui sont des protéines transmembranaires appartenant à la superfamille des cadhérines. La plakophiline-2 (PKP2) et la plakoglobine (PKG) qui sont des protéines de liaison reliant la DSP aux queues des cadhérines. L'altération d'une de ces protéines va être responsable de la dyscohésion des cardiomyocytes et de leur apoptose.

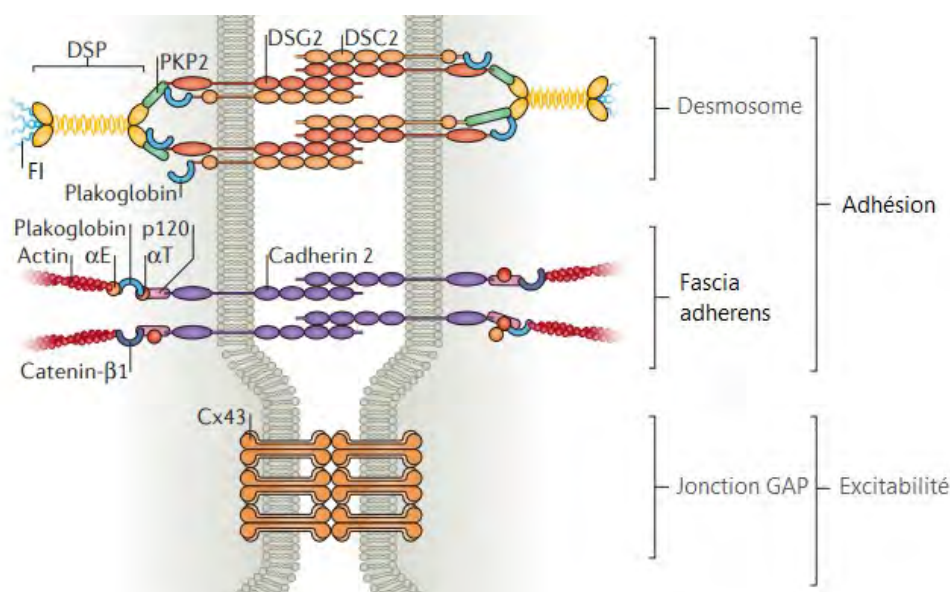


Figure 10 : Schéma de la structure moléculaire du disque intercalaire



### 1.1.6. Fonction contractile du cardiomyocyte

Les cellules cardionectrices du tissu nodal génèrent de manière spontanée et automatique les potentiels d'action à l'origine de la contraction myocardique. Ils traduisent des mouvements ioniques transmembranaires mettant en jeu des canaux ioniques ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{++}$ ) voltages ou ligands-dépendants, transmis **rapidement** aux cellules contractiles grâce aux jonctions communicantes (Figure 11).

Ils sont responsables d'un phénomène de dépolarisation membranaire transmis au réticulum sarcoplasmique par les tubules T. Il en résulte une libération intracytoplasmique d'ion calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) à l'origine de la contraction musculaire. L'ion calcium se fixe à la troponine C, protéine sarcomérique qui initie la contraction des myofibrilles par glissement des filaments d'actine sur les filaments de myosine.

La propagation des potentiels d'action entre les cardiomyocytes contractiles est également assurée par les jonctions communicantes du disque intercalaire. Les desmosomes assurent l'unité mécanique permettant d'obtenir une contraction synchrone et coordonnée.

Ainsi le disque intercalaire joue un rôle dans la cohésion cellulaire et dans la diffusion rapide de l'excitation d'une cellule à l'autre à travers le cœur. Ce qui explique la présence de troubles du rythme/d'arythmie en qu'à anomalie de celui-ci.

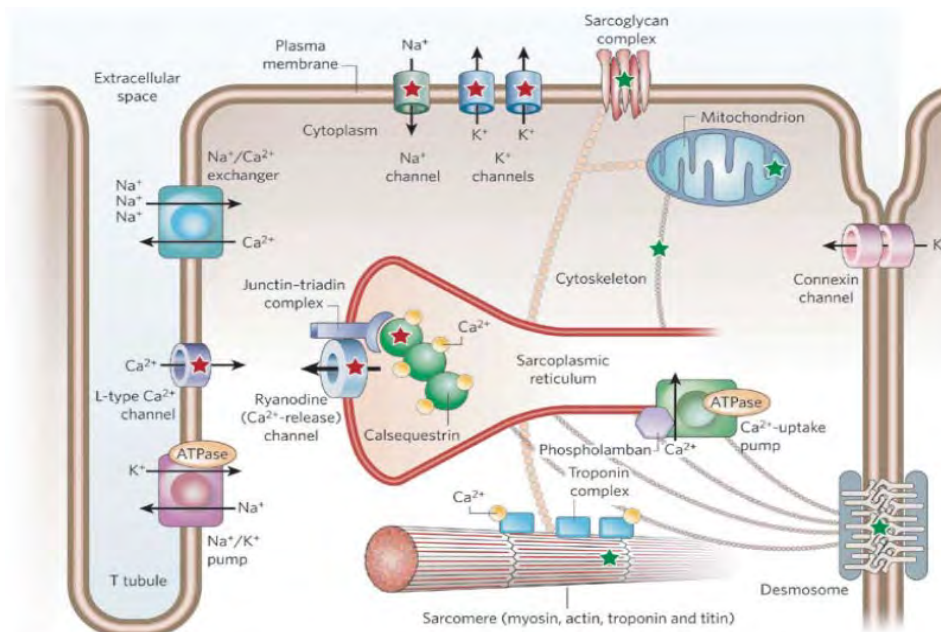


Figure 11 : Schéma de la structure moléculaire membranaire du cardiomyocyte

## 1.2. Classification des cardiomyopathies

Le terme de cardiomyopathie a été utilisé pour la 1ère fois en 1957 par le cardiologue Wallace Brigden pour désigner une pathologie myocardique d'origine non ischémique(7).

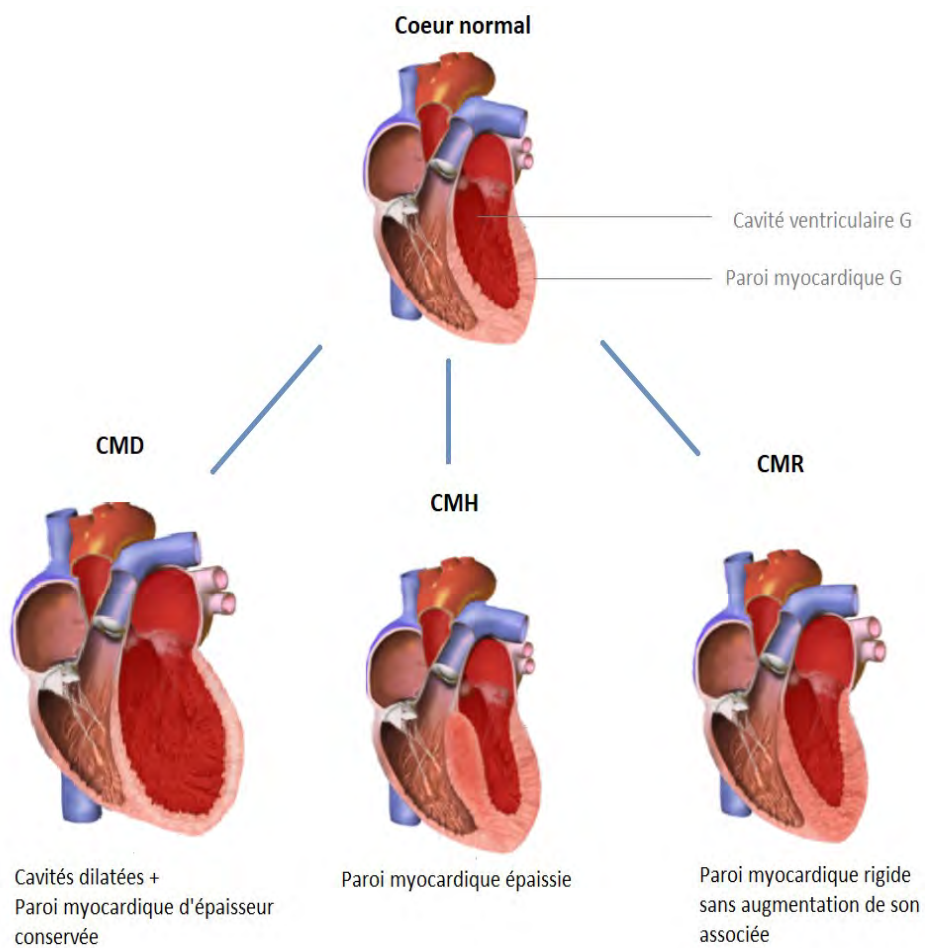
Longtemps méconnues et considérées comme idiopathique, la physiopathologie des cardiomyopathies se dévoile progressivement avec l'apport des observations d'autopsies et l'apparition de nouveaux outils diagnostics, particulièrement en biologie moléculaire avec le séquençage à haut débit de nouvelle génération (NGS).

Ainsi depuis 2006, l'American Heart Association les définit comme « un groupe hétérogène de maladies du myocarde associées à des dysfonctionnements mécaniques et / ou électriques qui, habituellement (mais pas invariablement), présentent une hypertrophie ou une dilatation ventriculaire inappropriée et sont dues à une variété de causes qui sont souvent génétiques. Les cardiomyopathies sont confinées au cœur ou font partie de troubles systémiques généralisés. » (8,9).

Elles sont catégorisées en fonction de leurs caractéristiques pathogènes en cardiomyopathies dilatées (CMD), cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), cardiomyopathies restrictives (CMR), cardiomyopathies arythmogènes (CA) et cardiomyopathies non classifiées (telle que la non-compaction du ventricule gauche).

Elles sont associées une forte morbidité-mortalité, en raison de leur évolution fréquente vers l'insuffisance cardiaque et/ou la mort subite. Elles peuvent être d'origine acquise et environnementale (toxiques, infectieuses), mais sont le plus souvent d'origine génétique, avec le plus souvent un mode de transmission autosomique dominant, une pénétrance liée à l'âge et une expressivité très variable.(10)

Leur description est détaillée en annexe 1.



**Figure 12 : Représentation schématique des principales cardiomyopathies**

## 1.3. Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit

### 1.3.1. Historique

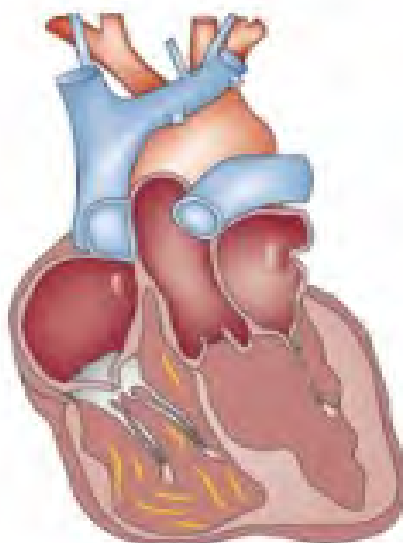


Figure 13 : Représentation schématique de la CAVD

La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) est une cardiomyopathie décrite pour la première fois en 1976 par Fontaine et Al.(11) et définit comme un remplacement du tissu musculaire myocardique par un tissu fibroadipeux (Figure 13). Pensant que son origine est malformative, elle est nommée dysplasie arythmogène du VD. Ce n'est que dans les années 2000 que son origine génétique est identifiée(12), la classant ainsi dans les cardiomyopathies par l'American Heart Association, remplaçant alors le terme de dysplasie arythmogène du VD par celui de CAVD.

Dans les formes classiques, le VG n'est pas affecté au stade précoce, mais récemment la définition clinique de la CAVD a été complétée afin de couvrir un spectre clinique plus large incluant des sous-types à prédominance gauche ou biventriculaires.(13)

### 1.3.2. Epidémiologie et histoire naturelle de la maladie

La CAVD est une pathologie myocardique rare dont la fréquence est estimée entre 1/2000 et 1/5000 habitants dans la population générale (14). Dans près de la moitié des cas (30%-50%), les patients présentent une histoire familiale mais du fait de la pénétrance incomplète, sa prévalence est probablement sous-évaluée.(10)

Elle touche majoritairement les hommes jeunes (sexe ratio 3 : 1 ; âge moyen au diagnostic = 29 ans), sportifs (15).

L'évolution naturelle de la CAVD « classique » est décrite en 4 étapes successives (16):

Une étape précoce asymptomatique ou « phase pré clinique », durant laquelle il existe des modifications fonctionnelles et structurelles mineures non détectables. Cette étape peut déjà se compliquer de mort subite alors même que le sujet était totalement asymptomatique.

La deuxième étape se caractérise par l'apparition d'arythmies identifiables à l'électrocardiogramme (ECG) et d'anomalies structurelles et fonctionnelles maintenant visibles en imagerie.

La troisième étape résulte de la progression de l'atteinte structurale du myocarde. Le VD devient défaillant et possède une fonction contractile altérée. La fonction du VG reste globalement bien préservée.

La quatrième et dernière étape correspond à une atteinte biventriculaire. Elle est dite tardive et se caractérise par une atteinte sévère concomitante des ventricules droit et gauche. À ce stade, la CAVD peut imiter une cardiomyopathie dilatée.

Le principal facteur de risque de progression et d'aggravation de la CAVD connu est la pratique d'une activité physique intensive ou à haut niveau. En effet, la pratique d'une activité sportive serait responsable d'un découplage mécanique des myocytes suite à l'augmentation de la pression intra-ventriculaire et de la tension de la paroi du ventricule.

Ceci de manière disproportionnellement plus grande au sein du VD que du VG. Il a aussi été montré que les sports de compétition doublent le risque de tachyarythmie ventriculaire par rapport aux sports récréatifs [6].

La CAVD serait responsable de mort soudaine inexplicée chez 11 à 22% des jeunes athlètes et 10% des jeunes [7].



### 1.3.3. Caractéristiques moléculaires

C'est grâce à la génétique moléculaire que l'on doit d'avoir franchi une étape majeure dans la compréhension de la maladie. Comme nous l'avons précédemment dit, la CAVD est une pathologie héréditaire de forme majoritairement autosomique dominante, possédant une pénétrance et une expressivité variable(17).

Il existe également de rares formes syndromiques de transmission autosomique récessive, telle que la maladie de Naxos, responsable d'une kératose palmoplantaire, de cheveux laineux caractéristiques et de trouble du rythme ventriculaire de type CAVD. Celle-ci est liée à une mutation homozygote du gène JUP codant la plakoglobine (protéine majeure de desmosome cardiomyocytaire). C'est cette pathologie qui permet d'associer la CAVD à une anomalie du desmosome (15).

Par la suite, des mutations dans les d'autres gènes codant pour les d'autres protéines du desmosome ont été mises en cause dans les formes non syndromiques présentant une atteinte cardiaque droite isolée où une mutation des protéines du disque intercalaire est retrouvée chez environ 60% des patients diagnostiqués(18).

Les mutations les plus fréquentes(19) concernent les gènes codant pour les protéines du desmosome (Tableau 1) à savoir la PKP2 (10 à 45%), la DSP (10 à 15%) et la DSG2 (7 à 10%). A elles trois, elles représentent 90% des mutations retrouvées. Les mutations des gènes DSC2 et JUP codant respectivement pour la DSC2 et la PKG correspondent quant à elles à 2% des mutations totales(19).

Par la suite d'autres mutations de gènes codant pour des protéines en lien avec les jonctions intercellulaires et le complexe desmosomale ont également été identifiées.(12) Elles concernent notamment les gènes LMNA, DES, TMEM43, PLN, CTNNA3, TGFB3, TTN, SCN5A et CDH2 et représentent moins de 10% des cas de CAVD.

Gene	Encoded Protein	Subcellular Localization	Chromosomal Locus
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin	Desmosome	17q21.2
<i>DSP</i>	Desmoplakin	Desmosome	6p24.3
<i>PKP2</i>	Plakophilin-2	Desmosome	12p11.21
<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	Desmosome	18q12.1
<i>DSC2</i>	Desmocollin-2	Desmosome	18q12.1
<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43 (luma)	Nuclear envelope	3p25.1
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Nuclear envelope	1q22
<i>DES</i>	Desmin	Intermediate filament	2q35
<i>CTNNA3</i>	Alpha-T-catenin	Area composita	10q21.3
<i>PLN</i>	Phospholamban	SERCA	6q22.31
<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor-3	Growth factor	14q24.3
<i>TTN</i>	Titin	Sarcomere	2q31.2
<i>SCN5A</i>	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (Na <sub>v</sub> 1.5)	Sodium channel	3p22.2
<i>CDH2</i>	Cadherin C	Area composita	18q12.1

90%

Tableau 1 : Principales mutations connues impliquées dans la CAVD

### 1.3.4. Physiopathologie

#### 1.3.4.1. Hypothèses retenues

Actuellement la compréhension de la physiopathologie de la CAVD est incomplète. Néanmoins, deux mécanismes intrinsèques à l'action combinée sont reconnus. Le premier concerne les propriétés mécaniques du desmosome, le second les modifications moléculaires responsables d'une inactivation de la voie de signalisation canonique Wnt /  $\beta$ -caténine (figure 14).(19)

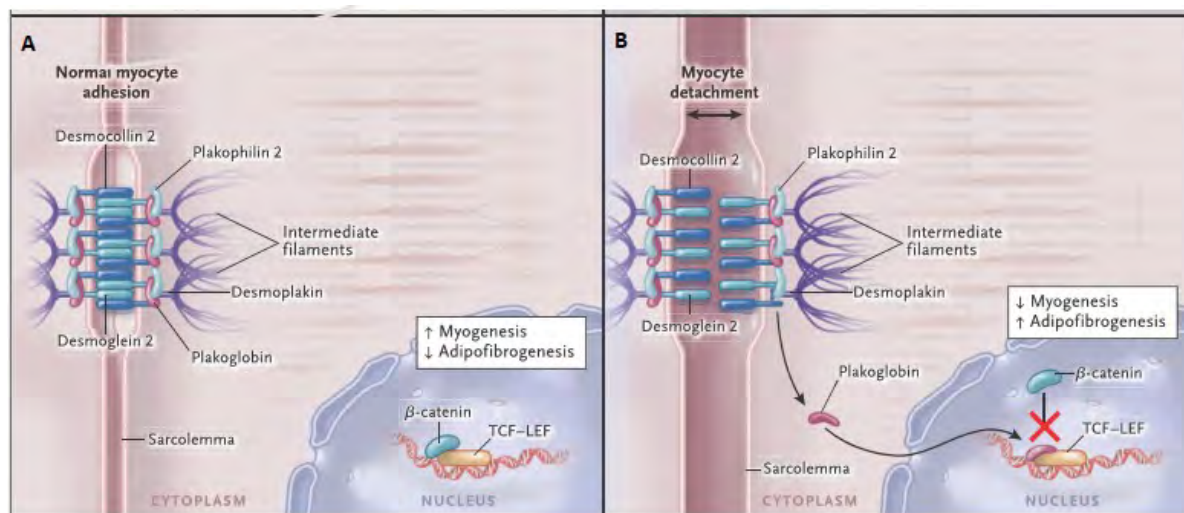


Figure 14 : Schéma de l'implication de la voie de signalisation Wnt/Béta caténine dans la physiopathologie de la CAVD

#### Premier mécanisme :

Comme précédemment décrit dans le chapitre histologique, le desmosome est un complexe protéique servant de structure d'encrage et permettant l'adhésion intercellulaire entre les cardiomyocytes. Il se localise au niveau du disque intercalaire et se compose de protéines transmembranaires (DSC2 et DSG2), d'une protéine intracellulaire (DSP) et de protéines de liaison (PKP2 et PKG). Une mutation au niveau des gènes codant pour une de ces protéines engendrera un desmosome défectueux, responsable de la dyscohésion intercardiomyocytaire, conduisant à leur apoptose et à leur remplacement par un tissu fibroadipeux.

Le VD ayant une paroi fine et étant soumis à des variations de pré-charge importantes serait donc plus sensible que le VG à ce défaut d'adhésion cellulaire en accord avec la loi de Laplace.

Par ailleurs, le sport d'endurance possède un rôle aggravant chez les sujets porteurs de ces mutations. Ce point est expliqué par le fait que l'exercice physique

entraîne des contraintes hémodynamiques, volumétriques, barométriques et neurohormonales. Le cœur met alors en place des réponses physiologiques adaptatives structurelles, fonctionnelles et électriques (20). Le diamètre interne des cavités cardiaques et l'épaisseur du myocarde augmentent, tout en conservant une contractilité et une compliance normales. Si beaucoup d'études portent sur le VG, le VD présente les mêmes modifications morphologiques, spécialement lors de la pratique des sports d'endurance. Au cours de l'exercice physique la pression artérielle pulmonaire augmente fortement entraînant une augmentation de la pression intracavitaire du VD. Le travail cardiaque, le stress et la demande métaboliques seraient alors supérieurs à ceux du VG(21). Après un exercice d'endurance intense et prolongé, le VD présenterait une réduction fonctionnelle tandis que les fonctions gauches seraient préservées(22). Des remaniements fibreux interstitiels myocardiques ont été décrits dans les cœurs d'athlètes(23). Dans le VD, à l'imagerie, ils se situeraient dans le septum interventriculaire(24). Toutes ces modifications morphologiques et fonctionnelles du VD expliquent les anomalies électrocardiographiques du cœur d'athlète au repos. Pour autant, aucune de ces modifications n'est pathologique et le cœur d'athlète est réversible chez le sujet sain. Par contre on imagine facilement que dans un cœur pathologique avec des anomalies des desmosomes, l'exercice physique d'endurance exacerbe le défaut d'adhésion des cardiomyocytes, responsable alors d'une survenue plus précoce des symptômes et d'une moins bonne survie sans arythmie ventriculaire et arrêt cardiaque.

#### Deuxième mécanisme :

Le desmosome possède également un rôle de médiateur dans la transduction du signal de certaines voies de signalisation. Garcia-Gras and Al. ont montré que la présence d'une protéine desmosomale défectueuse, comme la PKP2, empêche l'intégration de la PKG au sein du desmosome(25). La PKG, aussi appelée  $\gamma$ -caténine, alors libérée dans le cytoplasme va se transloquer dans le noyau et s'y accumuler. Par un effet compétitif avec la  $\beta$ -caténine, la PKG va inactiver la voie de signalisation canonique Wnt /  $\beta$  caténine. Il s'agit d'une voie de signalisation possédant un rôle crucial dans le développement embryonnaire, l'homéostasie tissulaire et la différenciation cellulaire.

Il en résulte une augmentation de l'adipogénèse, de la fibrogénèse et de l'apoptose des cardiomyocytes.

Au vu de ces découvertes, une expérimentation thérapeutique par anti-GSK3 $\beta$ , visant à restaurer la voie de signalisation canonique Wnt /  $\beta$  caténine, a été testé par Asimaki(26), sur des modèles animaux. La protéine kinase GSK3 correspond à un inhibiteur physiologique de la voie de signalisation canonique Wnt /  $\beta$  caténine, car elle favorise la destruction de la  $\beta$  caténine cytosolique par le protéasome. Ils observent une réduction des phénomènes d'adipogénèse et de fibrogénèse sous anti-GSK3 $\beta$ . Ces résultats prometteurs renforcent par la même occasion l'implication de cette voie de signalisation dans la physiopathologie de la CAVD.

#### 1.3.4.2. Autres hypothèses

L'imagerie à haute résolution à l'échelle nanométrique a montré l'existence d'une interaction entre les canaux sodiques et les desmosomes chez les patients présentant des mutations des protéines desmosomales. Elle montre une agrégation des canaux sodiques voltage dépendant avec les N-cadhérines responsable d'une diminution du courant sodique expliquant l'apparition de troubles de la conduction cardiaque avant l'apparition des anomalies structurelles dans la CAVD.(13) Expliquant l'existence d'overlap phénotypiques entre la CAVD et le syndrome de Brugada.

Concernant l'origine des adipocytes dans la CAVD Lombardi et Al.(27) expérimentent sur des souris transgéniques leur hypothèse supposant qu'ils seraient issus de cellules progénitrices cardiaques (cellules avec un potentiel de différenciation conservé et exprimant les protéines desmosomales mutantes). A l'aide de l'immunofluorescence, ils mettent en évidence une coexpression de marqueurs transcriptionnels spécifiques du second champs cardiaque (Isl-1 et Mef2C) et de la différenciation adipocytaire (E $\gamma$ FP et EBP- $\alpha$ ) sur certains adipocytes de cœur de souris où la voie de signalisation Wnt/ $\beta$  caténine a été inhibée.

Ils confirment leurs observations sur des cœurs explantés de patients diagnostiqués CAVD.

Ils concluent alors que les adipocytes présents dans la CAVD naissent de cellules progénitrices du second champ cardiaques capables de se différencier en myocytes ou adipocytes (figure 15) en fonction des conditions physiologiques et lésionnelles (altération du desmosome / inhibition de la voie de signalisation Wnt/B cat).



Ceci expliquerait l'apparition progressive des lésions au sein du myocarde ainsi que sa localisation prédominante au VD, qui rappelons-le est originaire du second champ cardiaque contrairement au VG (originaire des 1ers champs cardiaque).

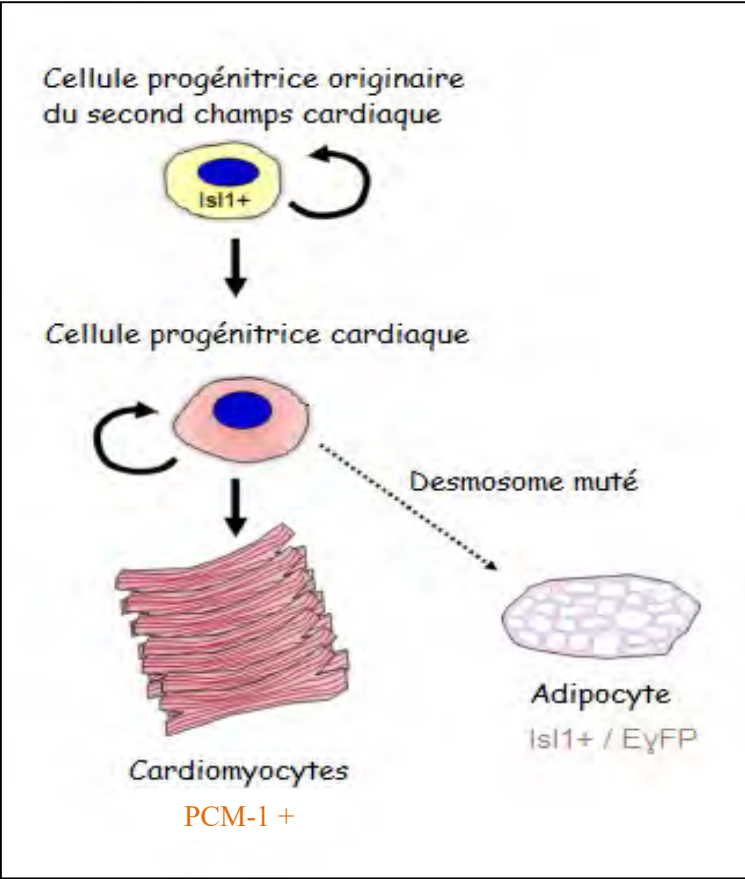


Figure 15 : Schématisation de l'origine commune hypothétique des cardiomyocytes et des adipocytes dans la CAVD

Une autre hypothèse, est celle de la transdifférenciation des cardiomyocytes en adipocytes. Cette hypothèse est issue d'un cas clinique(28) datant de 2000 où l'aspect histologique, ultrastructural et immunohistochimique sur le cœur d'une femme transplantée pouvait évoquer cette hypothèse. En fait, les auteurs ont observé dans les cardiomyocytes au contact du tissu adipeux, des vacuoles sarcoplasmiques.

A l'immunohistochimie ces cardiomyocytes exprimaient concomitamment la vimentine, protéine exprimée par les adipocytes et la desmine, protéine exprimée normalement dans le cardiomyocyte. Cette co-expression est alors considérée par les auteurs comme un signe de transdifférenciation.

Actuellement, la vimentine n'est pas considérée comme une protéine spécifique des adipocytes, d'une manière générale elle est largement exprimée par les cellules mésenchymateuses.

De plus, on sait aujourd'hui que des marqueurs spécifiques des adipocytes comme PLIN1 ne sont exprimés par les cardiomyocytes dans les CAVD(29).

Néanmoins, en 2008, des vacuoles lipidiques parfois de grande taille ont été observées dans le cytoplasme des cardiomyocytes. Ces vacuoles seraient issues d'une lipogenèse par le cardiomyocyte et seraient à l'origine de la mort de ces derniers(30).

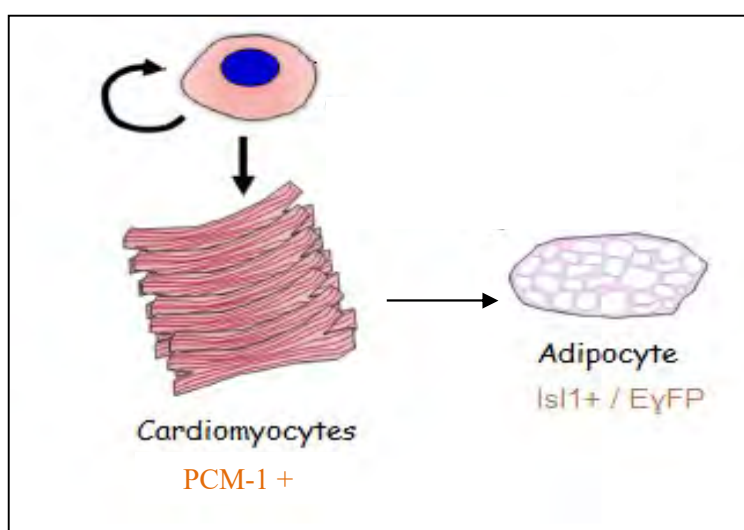


Figure 16 : Schématisation de l'hypothèse de transdifférenciation des cardiomyocytes en adipocytes dans la CAVD

### **1.3.5. Démarche diagnostique**

#### **1.3.5.1. Critères diagnostics**

Il s'agit d'une pathologie à la symptomatologie très variée. Les premières manifestations cliniques apparaissent généralement entre la deuxième et quatrième décennie, avec des symptômes inauguraux de palpitations, syncopes, dyspnée, douleur thoracique, mais également de mort subite, notamment chez les sportifs à l'effort. La mort subite peut être la première et la dernière manifestation de la CAVD faisant suite à de sévères arythmies ventriculaires.

Le diagnostic de CAVD est réalisé à l'aide d'un scoring initialement proposé en 1994 par la Task Force, puis revu en 2010 (Tableau 2)(31,32). Il fait intervenir différents critères qualitatifs et quantitatifs tels que l'histoire clinique et familiale du patient, les anomalies électrocardiographiques, morphologiques, fonctionnelles et histopathologiques. Sur la base de leur précision diagnostique, les critères ont été classés en majeurs (2 points) et mineurs (1 point). Le diagnostic de CAVD est alors considéré comme certain en présence d'un score  $\geq 4$ , comme probable si le score est de 3 et comme possible si le score est de 2. En revanche il est considéré comme non probable s'il est inférieur à 2.

## Critères diagnostiques de la CAVD

Dysfonction segmentaire ou globale et anomalies structurelles	Majeur	<p><u>Echo 2D</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akinésie segmentaire, dyskinésie ou anévrysme du VD</li> <li>• Et un critère suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o CCVD (grand axe) <math>\geq 32</math> mm</li> <li>o CCVD (petit axe) <math>\geq 36</math> mm</li> <li>o ou fraction de raccourcissement <math>\leq 33\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>IRM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD</li> <li>• Et un critère suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Volume télé diastolique du VD indexé <math>\geq 110</math> ml/m<sup>2</sup> (homme) ou <math>\geq 100</math> ml/m<sup>2</sup> (femme)</li> <li>o ou FEVD <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>Angiographie</u> : • Akinésie, dyskinésie ou anévrysme du VD</p>
	Mineur	<p><u>Echo 2D</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akinésie segmentaire ou dyskinésie du VD</li> <li>• Et un critère suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o CCVD (grand axe) <math>\geq 29</math> et <math>&lt; 32</math> mm</li> <li>o CCVD (petit axe) <math>\geq 32</math> et <math>&lt; 36</math> mm</li> <li>o ou fraction de raccourcissement <math>&gt; 33\%</math> et <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>IRM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD</li> <li>• Et un critère suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Volume télé diastolique du VD indexé <math>\geq 100</math> et <math>&lt; 110</math> ml/m<sup>2</sup> (homme) ou <math>\geq 90</math> et <math>&lt; 100</math> ml/m<sup>2</sup> (femme)</li> <li>o ou FEVD <math>&gt; 40\%</math> et <math>\leq 45\%</math></li> </ul> </li> </ul>
Anatomopathologique	Majeur	<b>Myocytes résiduels <math>&lt; 60\%</math> par analyse morphométrique (ou <math>&lt; 50\%</math> si estimé) associés à un remplacement fibreux au niveau de la paroi libre du VD sur au moins 1 échantillon avec ou sans infiltration adipeuse.</b>
	Mineur	<b>Myocytes résiduels de 60 à 75 % par analyse morphométrique (ou de 50 à 65% si estimé) associés à un remplacement fibreux de la paroi libre du VD sur au moins 1 échantillon avec ou sans infiltration adipeuse.</b>
Anomalies de la repolarisation	Majeur	Inversion des ondes T dans les dérivations précordiales (V1, V2 et V3) ou au-delà chez les sujets $> 14$ ans en absence de BBD complet $\geq 120$ ms

	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inversion des ondes T dans les dérivations V1 et V2 chez les sujets &gt; 14 ans en absence de BBD complet</li> <li>• Inversion des ondes T dans les dérivations V1, V2, V3 et V4 chez les individus &gt; 14 ans en présence d'un BBD complet</li> </ul>
Anomalies de la dépolarisation	Majeur	Onde epsilon dans les dérivations précordiales (V1 à V3)
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de potentiels tardifs dans <math>\geq 1/3</math> critères en absence de prolongation du QRS <math>\geq 110</math> ms sur l'ECG standard <ul style="list-style-type: none"> <li>o Durée du QRS filtrée CCVD <math>\geq 114</math> ms</li> <li>o Durée du QRS terminal <math>&lt; 40 \mu V \geq 38</math> ms</li> <li>o RMS40 <math>\leq 20 \mu V</math></li> </ul> </li> <li>• Activation terminale du QRS <math>\geq 55</math> ms (entre le nadir de l'onde S et la fn du QRS, y compris R') en V1, V2 ou V3 en absence de BBD complet</li> </ul>
Arythmies	Majeur	TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe supérieur
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe inférieur ou inconnu</li> <li>• &gt; 500 ESV/24 h (holter)</li> </ul>
Histoire familiale	Majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAVD confirmée chez un apparenté du 1er degré selon les critères actuels de La Task Force CVDA confirmée anatomopathologiquement (autopsie ou chirurgie) chez un apparenté du 1er degré</li> <li>• Identification d'une mutation pathogénique considérée comme associée ou probablement associée à la maladie chez le patient</li> </ul>
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoire de CAVD chez un apparenté du 1er degré chez qui il n'est pas possible de confirmer si cet individu répond aux critères diagnostic actuels de La Task Force</li> <li>• Mort subite &lt; 35 ans possiblement lié à une CAVD chez un apparenté du 1er degré</li> <li>• CAVD confirmée anatomopathologiquement ou répondant aux critères actuels chez un apparenté du 2<sup>ème</sup> degré.</li> </ul>

**Tableau 2 : Critères diagnostics de la CAVD proposés par la Task Force**



### 1.3.5.2. Bilan para-clinique

La stratégie diagnostic consiste donc à combiner les informations cliniques (recherche de troubles du rythme ventriculaire, identification fortuite d'une anomalie ECG lors d'un bilan médical, histoire familiale) à un bilan paraclinique complet(33).

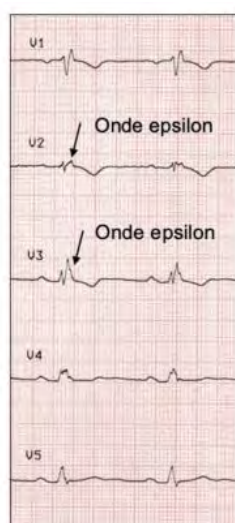
En première intention il est suggéré de réaliser :

#### Bilan paraclinique initial recommandé chez les patients suspects de DVDA

ECG 12 dérivations  
ECG haute amplification  
Holter ECG des 24h-48h  
ECG d'effort  
Echographie cardiaque (+/- contraste) et IRM cardiaque avec coupes centrées sur le VD et l'infundibulum pulmonaire ou Scintigraphie de phase VD/VG  
+/- Test de provocation à l'isoprénaline

**L'ECG** permettra de rechercher la présence d'ondes epsilon (iconographie 1) dans les dérivations V1 à V3. Il s'agit d'une déflexion survenant après la fin d'un complexe QRS, clairement séparée de celui-ci, et due à des troubles localisés de dépolarisation. Elles sont très spécifiques, mais leur sensibilité n'est que de 10%.

On peut également détecter des anomalies de la repolarisation caractérisées par des ondes T négatives de V1 à V3, correspondant à un critère majeur en absence de bloc de branche droit.



Iconographie 1 : Onde epsilon

**L'ECG à haute amplification** permet de détecter de petits potentiels survenant à la fin du complexe QRS. Trois critères sont mesurés : la durée du QRS filtré ( $> 114$  ms), la durée des potentiels terminaux dont l'amplitude est  $< 40$   $\mu$ V et l'amplitude des potentiels moyens des 40 dernières ms du signal vectoriel  $< 20$   $\mu$ V.

**L'Holter ECG** cherchera la présence d'arythmies (extrasystoles ventriculaires en salves, tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation auriculaire...)

**Le test pharmacologique à l'isoprénaline** correspond à un test de provocation permettant la mise en évidence des troubles du rythme ventriculaire.

#### Bilan cardiaque paraclinique complémentaire à discuter au cas par cas

L'IRM  
L'angiographie du VD  
Le scanner cardiaque  
La scintigraphie myocardique au 123-MIBG  
La biopsie endomyocardique  
Le génotypage

**L'échographie transthoracique (ETT)** correspond à l'examen morphologique de première intention, même si la visualisation du VD est difficile compte tenu de sa position anatomique. On recherche une dilatation de l'infundibulum du VD  $> 25$  mm. Une mesure  $> 30$  mm possède une grande sensibilité et spécificité. On recherche également une dysfonction du VD, un anévrysme de la région tricuspидienne, des anomalies de la trabéculatation. Une hypokinésie focale dans la zone apicale ou la paroi antérieure associée à un amincissement pariétal est spécifique de la CAVD.

Néanmoins, dans les formes précoces ou localisées, il est souvent nécessaire de poursuivre les investigations en utilisant les examens suivants :

**L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** est la technique d'imagerie de choix pour la CAVD. Elle est bien adaptée pour la détection des anomalies de la cinétique segmentaire du VD et la détermination des volumes ventriculaires. On peut observer les anomalies morphologiques telles qu'un amincissement de la paroi, un élargissement du VD et des anévrysmes, une désorganisation trabéculaire, une infiltration graisseuse (apparaissant en hyper signal T1), ainsi que des zones de remaniements fibreux après injection au gadolinium par rehaussement tardif.

**L'angiographie du VD** est invasive, souvent difficile à interpréter. Cette technique informe sur la structure interne et sur la contractilité régionale et globale. Elle possède une meilleure sensibilité que l'IRM pour localiser des micro-anévrismes et reconnaître une architecture trabéculaire.

**Le scanner cardiaque** permet notamment, sans injection, de localiser la présence anormale de tissu adipeux. Après injection de produit de contraste il permet l'analyse quantitative et qualitative des fonctions diastolique et systolique.

**La scintigraphie myocardique** a démontré qu'il existait une diminution de la densité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques post-synaptiques dans la CAVD dont la cause et leurs effets potentiels sur les arythmies restent encore peu connus.

**La biopsie endomyocardique transveineuse (BET)**, est indiquée en dernier recours, chez des patients présentant une forme sporadique de CAVD ou présentant une forme à prédominance ventriculaire gauche, ou encore chez des patients dont le diagnostic dépend de l'exclusion histologique de phénocopies. *Nous la détaillerons plus loin.*

Une demande de **génotypage** peut-être également réalisée pour aider au diagnostic, mais pas de manière systématique notamment à cause d'une absence de mutation retrouvée dans 50% des cas n'éliminant pas pour autant le diagnostic de CAVD(18)

### 1.3.5.3. Diagnostics différentiels

Malgré ce système, le diagnostic de CAVD reste le plus souvent difficile à poser, surtout dans sa forme débutante. Notamment à cause de son expressivité très variable, d'une faible spécificité des anomalies électrocardiographiques observables, d'une difficulté à évaluer précisément l'aspect structurel et fonctionnel du VD en imagerie, de la faible sensibilité de la BET, ainsi que des résultats parfois surprenant des tests génétiques.

Son diagnostic différentiel avec les autres causes de mort subite d'origine cardiaque et les causes d'arythmies ventriculaires droites comme la CMD, l'amylose cardiaque, la sarcoïdose ou les myocardites posent donc souvent problème.

Le syndrome de Brugada, comme précédemment cité, est de ces principaux phénotypes. Il s'agit également d'une maladie du disque intercalaire d'origine génétique, secondaire à la mutation du gène SCN5A (20-25%) codant pour la sous-unité Nav1.5 des canaux sodiques, responsable d'anomalies électriques et notamment d'arythmies ventriculaires (Fibrillation ventriculaires) pouvant causer une mort subite.

Il existe de nombreuses similitudes, morphologiques, électriques et moléculaires entre ces deux pathologies, auxquelles se sont notamment intéressés Moncayo-Arlandi et Brugada, qui expliquent leur overlaps phénotypiques.

#### **1.3.5.4. Management thérapeutique / Surveillance et dépistage familiale**

Le pronostic de la CAVD est directement lié aux arythmies. Il est recommandé de traiter tous les patients avec une CVDA avérée(34).

#### **1.3.5.5. Prise en charge des troubles du rythme ventriculaire**

Par traitement bêtabloquant, y compris en l'absence de symptômes et/ou d'hyperexcitabilité ventriculaire documentée.

Un défibrillateur automatique implantable est recommandé en prévention secondaire et chez les individus avec facteur de risque majeur en prévention primaire (dysfonction ventriculaire gauche associée <45%, syncope, dysfonction VD sévère). L'indication en prévention primaire d'un défibrillateur automatique implantable en cas de dysfonction VD modérée et/ou de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) reste à discuter au cas par cas (niveau de preuve plus faible).

En cas de troubles du rythme ventriculaires symptomatiques, l'ajout d'un traitement anti-arythmique est recommandé.

L'ablation de TV par radiofréquence est réalisée en cas de TV récidivantes sous traitement anti-arythmique. En cas de TV bien tolérée sans autre facteur de risque, l'ablation de TV par radiofréquence peut être proposée en alternative au défibrillateur.

#### **1.3.5.6. Traitement de l'insuffisance cardiaque**

En cas de progression vers l'insuffisance cardiaque terminale, le traitement rejoint celui de l'insuffisance cardiaque avec ajout au bêta-bloquant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ARAII et diurétiques.

Au cas par cas, une transplantation cardiaque peut être proposée chez les patients éligibles les plus graves.

En cas de dilatation et de dysfonction VD importante, la présence d'un thrombus VD devra être recherché et traité par anticoagulation curative.



#### **1.3.5.7. Mesures associées**

##### **Hygiène de vie**

La pratique sportive doit être limitée et le sport de compétition est contre-indiqué. Certaines activités sportives de loisir peuvent être poursuivies, après concertation avec le cardiologue.

##### **Test génétique**

Une recherche de mutation est recommandée chez tout patient avec CAVD avérée ou forte suspicion clinique afin de mieux guider la surveillance cardiologique des apparentés. Une mutation est identifiée dans 50% des cas. Un test négatif n'exclut pas pour autant l'origine génétique de la maladie.

##### **Dépistage familial**

Le dépistage familial s'impose chez tous les apparentés du 1er degré à compter de l'âge de 10 ans (ou plus tôt en cas de mort subite précoce dans la famille ou en cas de pratique de sport de compétition). Il correspond au même bilan clinique et para clinique de première intention décrit dans la démarche diagnostique. Un test génétique à visée prédictive sera également réalisé si une mutation est retrouvée chez l'apparenté diagnostiqué CAVD.

### 1.3.6. La place de l'examen anatomopathologique

#### 1.3.6.1. Biopsie endomyocardique et analyse anatomopathologique

La BET reste à l'heure actuelle le seul examen permettant de poser un diagnostic de certitude de CAVD(35). En effet il permet d'identifier la lésion caractéristique ou gold standard de cette pathologie, c'est-à-dire le remplacement du tissu myocardique par un tissu fibreux et adipeux.

Elle est le plus souvent réalisée par ponction percutanée de la veine fémorale ou jugulaire interne permettant la réalisation de biopsies de petite taille effectuées dans la paroi septale du ventricule droit ou plus rarement du VG(36).

Bien qu'elle fasse parti des critères diagnostiques de la Task Force, elle n'est pas réalisée de manière systématique et est réservée à certaines indications particulières (cités plus haut).

En effet, elle présente un certain nombre de limites en dehors de son risque intrinsèque lié à la procédure (0,5% de risque de tamponnade par perforation dont 2/3 des patients décèdent dans ce contexte), essentiellement dues à l'atteinte segmentaire et focale des lésions. Cette répartition expose donc à un risque élevé de faux négatifs, d'autant plus que le septum interventriculaire n'est pas toujours modifié dans la CAVD(27). De même la petite taille et la topographie sous-endocardique diminuent l'informativité de l'examen car ne permettent pas une analyse représentative de la maladie dont les lésions débutent en sous-épocardique avant de devenir transmuraux.

Concernant son analyse, la Task Force propose depuis 2010 une évaluation qualitative et quantitative, afin d'augmenter la sensibilité de l'examen anatomopathologique.

Est considéré comme un critère diagnostique majeur s'il est observé une perte cardiomyocytaire de plus de 40 % (ou plus de 50% si l'analyse n'est pas réalisée à l'aide d'un logiciel morphométrique) associée à une composante fibreuse myocardique.

Est considéré comme un critère diagnostique mineur s'il est observé une perte cardiomyocytaire comprise entre 25 et 40% (ou comprise entre 35 et 50% si

l'analyse n'est pas réalisée à l'aide d'un logiciel morphométrique) associée à une composante fibreuse myocardique.

La présence d'une composante adipeuse dans le myocarde ventriculaire n'est plus considérée comme spécifique de la CAVD car elle peut également être observée en conditions physiologiques, en particulier dans la partie antéro-apical de la paroi libre du VD(37), notamment chez des patients âgés et/ou obèses.

#### **1.3.6.2. Caractéristiques histopathologiques de la CAVD**

C'est grâce à l'analyse de cœurs entiers obtenus soit dans un contexte d'autopsie chez de jeunes individus décédés de manière inattendue soit dans un contexte de transplantation cardiaque dans le cadre d'une insuffisance cardiaque terminale (ICT), que les lésions caractéristiques de la CAVD sont le mieux observables.

**Macroscopiquement** (photo 7), le cœur adressé sera soit forme et de taille normale (s'il s'agit d'un individu jeune victime d'une mort subite), soit de forme sphérique mimant une CMD (s'il s'agit d'un patient au stade d'ICT).

Les lésions concerneront principalement le VD, avec un épaissement de la graisse subépicardique, une dilatation anévrysmale infundibulaire, un effacement des deux tiers externes du myocarde, avec une fibrose transmurale épargnant les trabéculations(28).

Une atteinte ventriculaire gauche est souvent associée. Elle est le plus souvent minime chez les cœurs de patients jeunes, et majeurs pour les cœurs de patients en ICT.



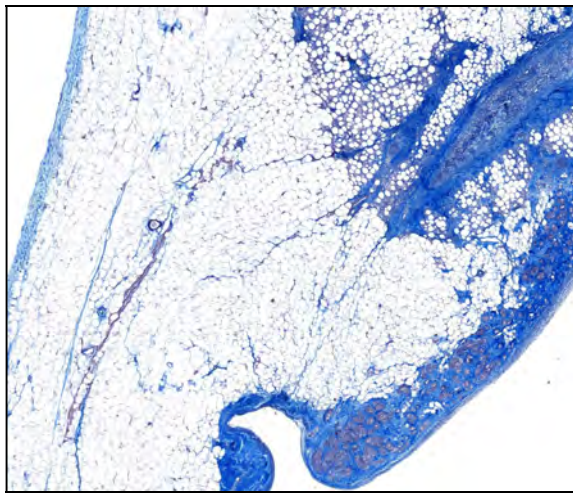
Photo 7 : Coupe transversale passant par les cavités ventriculaires d'un cœur de CAVD

**Microscopiquement**, (photo 8) on observe une raréfaction du nombre de cardiomyocytes et leur remplacement par un tissu adipeux et fibreux (mieux visible à sur une coloration des fibres collagènes). Il s'y associe fréquemment un infiltrat inflammatoire mononucléé de type lymphocytaire T (pouvant faire confondre avec une lésion de myocardite aiguë(38)) et/ou macrophagique.

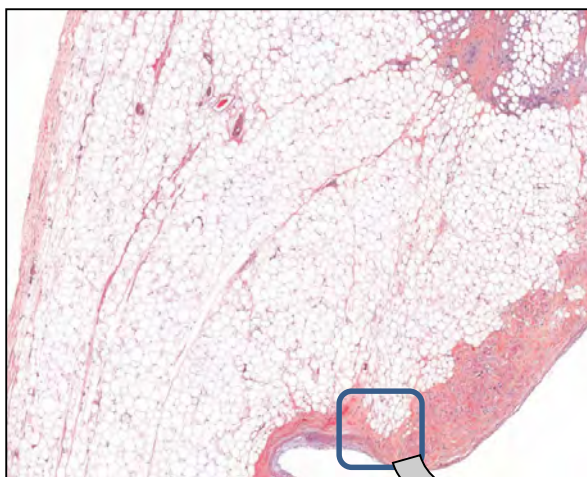
Les cardiomyocytes résiduels sont en souffrance présentant des aspects dystrophiques. Ils apparaissent hypertrophiques ou atrophiques et en dégénérescence vacuolaire.

Les lésions débutent dans la région sous-épicardique et s'étendent progressivement vers la région endocardique, donnant des atteintes transmurales.

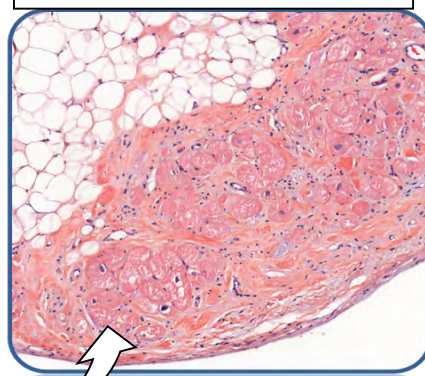
Ces lésions dégénératives intéressent principalement la paroi libre du VD, au niveau du triangle de la dysplasie. A un stade plus avancé, le VG particulièrement sur sa face latérale peut également être atteint.



Trichrome de Masson (TM)



Hémalun éosine (HE)



**Photo 8 : Photo de lames histologiques montrant une CAVD de stade avancé.**

On observe une atteinte transmurale avec un remplacement fibro-adipeux touchant toute l'épaisseur de la paroi. A plus fort grossissement on observe des cardiomyocytes résiduels dystrophiques.



## 2. OBJECTIFS

Le diagnostic anatomopathologique de la CAVD est un véritable challenge. En effet, les critères diagnostiques proposés par la Task Force sont subjectifs et peu reproductibles, surtout la quantification de la perte myocytaire.

De plus, les lésions microscopiques peuvent faire défaut, notamment en raison du site de la biopsie.

L'objectif de notre travail est de rechercher d'autres critères histologiques, morphologiques et en immunofluorescence, qui pourraient être appliqués en routine.

De ce fait, nous nous sommes intéressées au disque intercalaire en se centrant sur les protéines principalement mutées dans la CAVD (PKP2, DSG-2 et DSP).

L'hypothèse d'une origine cardiomyocytaire des adipocytes dans la CAVD n'a été testée qu'en regardant l'expression des marqueurs adipocytaires dans le cardiomyocyte. Depuis quelques années, il a été montré que PCM-1 est un marqueur spécifique du cardiomyocyte. Nous avons donc décidé d'explorer cette hypothèse en recherchant une expression de PCM-1 par les adipocytes.

Pour cela nous avons sélectionné des patients suspects de CAVD ayant bénéficié d'une BET ou d'une autopsie. Notre population témoin est composée de cas autopsiques sains et d'autres cardiomyopathies (CMH, CMD, CMI).

## 3. MATERIELS ET METHODES

### 3.1. Sélection et description des cas

Ce travail est une étude rétrospective uni-centrique, utilisant des prélèvements analysés au sein du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Toulouse entre 2011 et 2019.

Au total, nous avons sélectionné 35 patients (Tableau 3) : trois cas de CAVD avérée sur cœurs autopsiés, treize cas pour lesquels une CAVD était cliniquement suspectée, sept CMH, quatre CMD, cinq CMI et trois cœurs normaux.

Quatorze cas correspondaient à des prélèvements biopsiques (issus du septum interventriculaire), neuf à des pièces opératoires provenant de cœurs explantés et douze de cœurs autopsiés.

Les données cliniques et paracliniques des treize patients suspects de CAVD et des trois patients dont la CAVD a été diagnostiqué après autopsie, ont été récupérées à l'aide du logiciel Orbis. Nous avons répertorié les critères suivants : sexe, âge du patient à la pose du diagnostic, histoire de la maladie, histoire familiale, la pratique d'une activité sportive, l'indice de masse corporelle (IMC), les résultats des examens électrocardiographiques et des examens d'imagerie cardiaque (ETT, IRM, scintigraphie, angiographie du VD) et des données du génotypage.

Ils sont résumés dans un tableau de l'annexe 2.

<b>CARDIOMYOPATHIE</b>	<b>N° du cas</b>	<b>Type de prélèvements</b>	<b>Topographie du prélèvement analysé</b>	<b>Surface du prélèvement (mm<sup>2</sup>)</b>
<b>Suspicion de CAVD + CAVD découverte sur mort subite inaugurale</b>	<b>1</b>	Cœur explanté	VD	170
	<b>2</b>	Biopsie	Septum	6
	<b>3</b>	Biopsie	Septum	4
	<b>4</b>	Biopsie	Septum	1
	<b>5</b>	Biopsie	Septum	4,5
	<b>6</b>	Cœur autopsié	VD	150
	<b>7</b>	Cœur autopsié	VD	155
	<b>8</b>	Biopsie	Septum	1
	<b>9</b>	Biopsie	Septum	9
	<b>10</b>	Biopsie	Septum	1
	<b>11</b>	Biopsie	Septum	3
	<b>12</b>	Biopsie	Septum	2
	<b>13</b>	Biopsie	Septum	1
	<b>14</b>	Biopsie	Septum	2
	<b>15</b>	Biopsie	Septum	1
	<b>CMH</b>	<b>16</b>	Cœur autopsié	VD
<b>17</b>		Biopsie	Septum	3
<b>18</b>		Cœur explanté	VD	150
<b>19</b>		Cœur explanté	VD	165
<b>20</b>		Biopsie	Septum	3
<b>21</b>		Cœur autopsié	VD	110
<b>22</b>		Cœur autopsié	VD	115
<b>CMD</b>	<b>23</b>	Cœur autopsié	VD	130
	<b>24</b>	Cœur explanté	Septum	155
	<b>25</b>	Cœur explanté	Septum	170
	<b>26</b>	Cœur explanté	Septum	165
<b>CMI</b>	<b>27</b>	Cœur explanté	Septum	160
	<b>28</b>	Cœur explanté	Septum	175
	<b>29</b>	Cœur explanté	Septum	170
	<b>30</b>	Cœur autopsié	VD	115
	<b>31</b>	Cœur autopsié	VD	140
<b>Cœurs normaux</b>	<b>32</b>	Cœur autopsié	VD	120
	<b>33</b>	Cœur autopsié	VD	160
	<b>34</b>	Cœur autopsié	VD	155
	<b>35</b>	Cœur autopsié	VD	165

**Tableau 3 : Récapitulatif et descriptif de notre échantillon de cas**

### 3.2. Analyses morphologiques microscopiques et informatiques

Nous avons réalisé une relecture en microscopie optiques des lames histologiques colorées par hémalun éosine (HE) et par trichrome de Masson (TM) bleu des treize patients suspects de CAVD et des trois cas de CAVD diagnostiquées sur cœur d'autopsie.

Pour chaque cas nous avons analysé les critères suivants :

- Le pourcentage de perte cardiomyocytaire,
- Le pourcentage de fibrose par mesure morphométrique, à l'aide du logiciel ImageJ,
- La présence ou l'absence d'hétérogénéité de taille des cardiomyocytes,
- La présence ou l'absence d'adipocytes intra myocardique et, s'il est présent, une quantification, à l'aide d'un score + (rares adipocytes), ++ (plusieurs ilots d'adipocytes) et +++ (infiltrat adipocytaire diffus),
- La présence ou l'absence d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire

Toutes les lames ont été préalablement scannée à l'aide du scanner de lames Panoramic 250 Flash II-JDHistech/ImagiN-33648, afin de permettre les mesures morphométriques.

### 3.3. Préparation des échantillons pour analyse en immunofluorescence

L'ensemble des cas a fait l'objet d'une étude en immunofluorescence (IF) à l'aide des anticorps PCM-1, Plakophiline-2, Desmoglérine et Desmoplakine.

Pour se faire, il a été réalisé quatre lames blanches de 5 µm d'épaisseur à partir des blocs inclus en paraffine.

Le protocole de préparation suivant a été réalisé :

- Déparaffinage des coupes dans 3 baignoires de Toluène de cinq minutes chacune,
- Réhydratation des coupes par baignoires d'éthanol de pourcentages décroissants (100% - 75% - 50%) de cinq minutes chacune, suivi d'une baignoire d'eau distillée de cinq minutes également,
- Démasquage antigénique dans tampon de citrate 10mM pH 6.0 pendant 20 min à 98°C
- Trois lavages par PBS
- Perméabilisation des coupes dans une solution de Triton à 0,5% diluée par PBS (tampon Phosphate Salin) durant 20 minutes à température ambiante,
- Trois lavages par PBS
- Blocage à l'aide de la solution Blocking Dako pendant trente minutes à température ambiante,
- Dilution de l'anticorps primaire (= anticorps d'intérêt) dans tampon (PBS), puis laissé à 4°C pendant une nuit,
- Quatre à cinq lavages par PBS
- Dilution de l'anticorps secondaire (= fluorochrome GFP) dans tampon, pendant une heure à température ambiante
- Marquage par WGA-Tx Red1/100<sup>ème</sup> pendant une heure à température ambiante avec lavages par PBS et eau
- Marquage par DAPI 1/1000<sup>ème</sup> pendant dix minutes à température ambiante avec lavages par PBS et eau
- Montage des lames à l'aide d'une colle aqueuse spéciale IF de type Dako S3023



- Lecture au microscope inversé à fluorescence Apotome Zeiss, possible dès le lendemain.

Concernant plus particulièrement l'anticorps anti-DSP, plusieurs protocoles (Tableau 4) pour tenter d'obtenir un marquage ont été réalisés :

Démasquage	Perméabilisation	Blocage	Dilution Ac primaire
Citrate pH6 98°C 20 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	Donkey serum 10%	1/10
Tris EDTA pH9 98°C 20 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	Donkey serum 10%	1/10
EDTA pH8	PBS-+Triton 05% 20 mn	Goat serum 10%	1/10
Tris EDTA pH9 98°C 20 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	Goat serum 10%	1/10
aucun	PBS-+Triton 05% 20 mn	Goat serum 10%	1/10
Citrate pH6 98°C 20 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	BSA 0,5%	1/10
Citrate pH6 98°C 40 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	Goat serum 10%	1/10
Tris EDTA pH9 98°C 20 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	BSA 0,5%	1/20
Citrate pH6 98°C 40 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	BSA 0,5%	1/10
Tris EDTA pH9 98°C 40 mn	PBS-+Triton 05% 20 mn	BSA 0,5%	1/20

**Tableau 4 : Récapitulatifs des différents protocoles utilisés pour l'anti-DSP**

### 3.4. Caractéristiques et analyse des anticorps testés

Le marquage attendu pour chacun anticorps utilisés est le suivant :

#### **Anti-PCM-1 (PeriCentriolar Material 1) (lot A104540 SIGMA®):**

Il s'agit d'une immunoglobuline G polyclonale de lapin. Elle cible le noyau des cardiomyocytes différencié. Elle montre un marquage de topographie épi-nucléaire (cellule en cycle) ou péri-nucléaire/cytoplasmique.(39)

#### **Plakophiline-2 (lot bs-11063R Bioss®):**

Il s'agit d'une immunoglobuline G polyclonale de lapin. Elle cible la protéine plakophiline-2 et permet d'observer le disque intercalaire. Elle montre un marquage linéaire ou granité.

#### **Desmogléine-2 (clone EPR6768, lot ab150372 RabMab®):**

Il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale de lapin. Elle cible la protéine desmogléine-2 et permet d'observer le disque intercalaire. Elle montre un marquage linéaire ou granité.

#### **Desmoplakine (clone DP1+2-2.15, lot 61003 Progen®):**

Il s'agit d'une IgG2a Lambda monoclonale de souris. Elle cible la protéine desmoplakine et permet d'observer le disque intercalaire. Elle montre un marquage linéaire ou granité.

### 3.5. Caractéristiques des fluorochromes utilisés

Trois fluorochromes différents ont été utilisés :

**DAPI (Di Aminido Phenyl Indol)** : il s'agit d'un marqueur fluorescent de couleur bleu qui marque préférentiellement les bases adénine et thymine de l'ADN. Il est utilisé comme marqueur nucléaire. Ses longueurs d'onde d'excitation et d'émission sont respectivement 379 nm et 702 nm.

**WGA (Wheat Germ Agglutinine)** : il s'agit d'un marqueur fluorescent de couleur rouge qui marque préférentiellement les lectines membranaires. Ses longueurs d'onde d'excitation et d'émission sont respectivement 595 nm et 615 nm.

**GFP (Green Fluorescent Protein)** : il s'agit d'un marqueur fluorescent de couleur verte couplée à nos anticorps d'intérêt afin de les révéler en IF. Ses longueurs d'onde d'excitation et d'émission sont respectivement 488 nm et 507 nm.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Données cliniques et paracliniques des patients porteurs d'une CAVD avérée ou suspects de CAVD

Les seize patients correspondants étaient majoritairement des hommes (sexe ratio 5F/11H) âgés de 23 à 70 ans au moment du diagnostic ou de la suspicion diagnostic.

Afin d'évaluer la pertinence et l'impact de l'examen anatomopathologique pour ces cas, nous avons, à partir des informations cliniques et paracliniques recueillies (Tableau de l'annexe 2) pour chacun des treize patients suspects de CAVD, (examen anatomopathologique non inclus), nous avons réalisé une première estimation du score diagnostic selon les critères proposés par la Task Force et les avons classés en trois groupes (Tableau 5).

*A noter que les trois cas de CAVD diagnostiquées sur autopsie (cas n°6, 7 et 16), n'avaient pas bénéficié d'une évaluation clinique préalable, et ne sont donc pas inclus dans ce tableau.*

- **Diagnostic de CAVD avérée (score  $\geq 4$ )** : quatre patients y sont inclus correspondants aux cas n°9, 10, 14 et 15

- **Diagnostic de CAVD probable ( $2 \leq \text{score} \leq 3$ )** : cinq patients y sont inclus correspondants aux cas n°1, 2, 5, 8, et 13

- **Diagnostic de CAVD non probable (score  $< 2$ )** : quatre patients y sont inclus correspondants aux cas n°3, 4, 11 et 12

	<b>N° cas</b>	<b>Score diagnostic selon les critères de la Task Force</b>
<b>CAVD avérées</b>  score $\geq$ 4	9	4
	10	6
	14	5
	15	5
<b>CAVD probables</b>  $2 \leq$ score $\leq$ 3	1	2
	2	2
	5	2
	8	3
	13	3
<b>CAVD non probables</b>  score $<$ 2	3	0
	4	1
	11	0
	12	2

**Tableau 5 : Scores diagnostics estimés pour les treize cas de patients suspects de CAVD, à partir des informations cliniques et du bilan paraclinique hors examen anatomopathologique.**

## 4.2. Caractéristiques anatomopathologiques

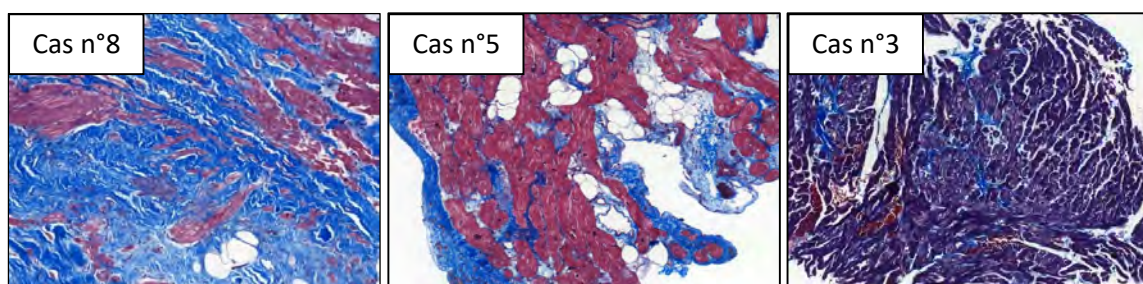
### 4.2.1. Analyses morphologiques

Une analyse morphologique réalisée en microscopie optique a permis de compléter l'évaluation du score diagnostique (Tableau 6) pour ces treize patients. A visée comparative, elle a également été réalisé pour les trois patients de CAVD avérée par autopsie.

Concernant les critères d'évaluation diagnostique proposés par la Task Force, nous avons considéré comme un critère majeur (score = 2) une perte myocytaire estimée, strictement supérieure à 50% et comme un critère mineur (score = 1) une perte myocytaire estimée, comprise entre 35% et 50%, avec dans les deux cas, la présence d'une infiltration fibreuse associée.

Ainsi nous avons observé :

- **Une perte cardiomyocytaire** comprise entre 10% et 90% (photo 9) :
  - Pour six cas (n°1, n°4, 6, 7, 8 et 16) elle est estimée à plus de 50%
  - Pour trois cas (n°5, 10 et 14) elle est estimée entre 35% et 50%
  - Pour sept cas (cas n°2, 3, 9, 11, 12, 13 et 15) elle est estimée entre 10 et 35%



**Photo 9 : Illustrations de différents degrés de sévérité de perte cardiomyocytaire sur lames histologiques colorées avec le Trichrome de Masson.**

Cas n°8 = 55%, Cas n°5 = 40%, Cas n°3 = 10%



- La présence d'une **fibrose** dans 100% des cas, quantifiée entre 8% et 40% (photo 10) :

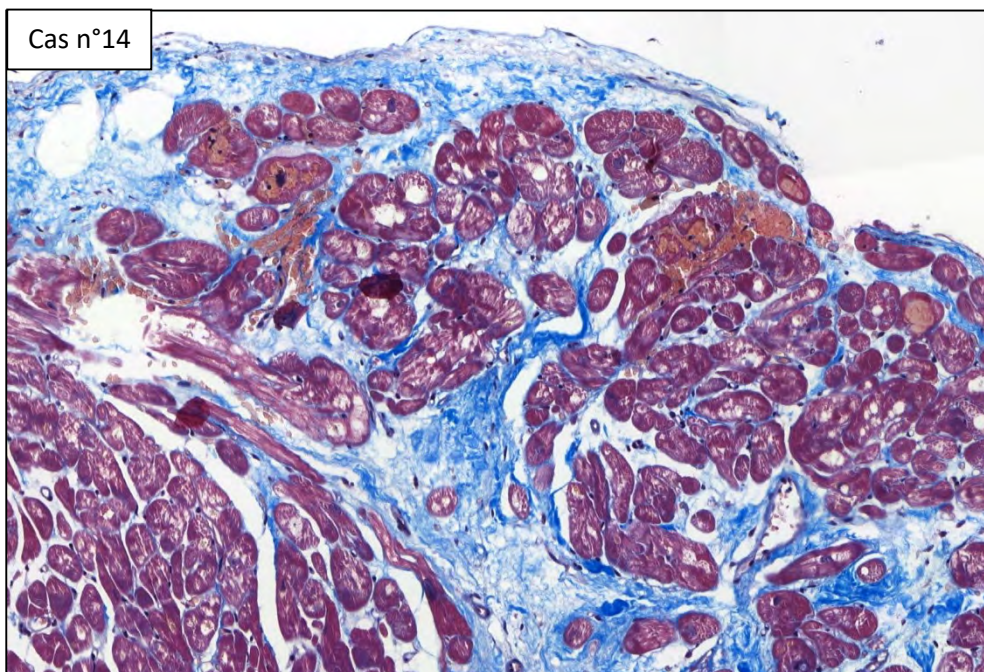


Photo 10 : Illustration, en TM, d'une fibrose interstitielle diffuse quantifiée à 32.3%

Concernant les autres paramètres analysés, n'appartenant pas aux critères d'évaluation diagnostique proposés par la Task Force, nous avons observé :

- La présence d'un **contingent adipocytaire** intra-myocardique étendue jusqu'en sous-endocardique sur 100% des prélèvements. Il a été quantifié (photo 11) :
  - **1+**, si les adipocytes étaient isolés ou disposés en de rares îlots. Six cas correspondaient (cas n°2, 3, 8, 11, 13 et 14)
  - **2+** si les adipocytes se présentaient sous forme de plusieurs îlots. Six cas correspondaient (cas n°4, 5, 9, 10, 12 et 15)
  - **3+** si l'infiltrat adipocytaire était diffus (photo cas n°1). Quatre cas correspondaient (cas n°1, 6, 7 et 16).

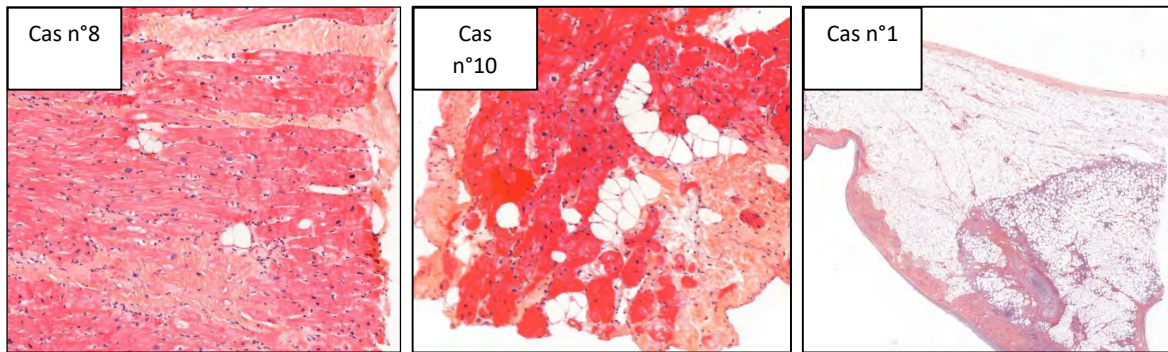


Photo 11 : Illustrations, en coloration HE, du score utilisé pour quantifier le contingent adipocytaire.

Cas n°8 = 1+ ; Cas n°10 = 2+, Cas n°1 = 3+

- La présence d'une **hétérogénéité de taille des cardiomyocytes** sur 100% des prélèvements, (photo 12) :

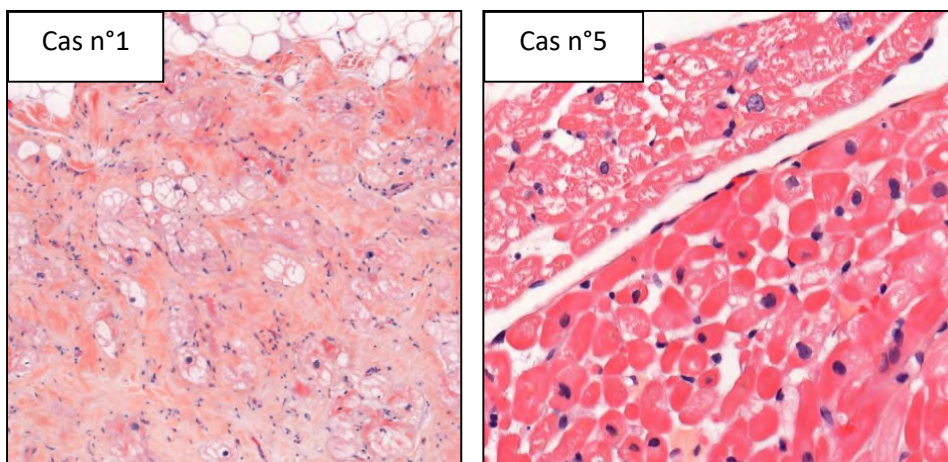


Photo 12 : Illustration, en coloration HE, de l'hétérogénéité de taille cardiomyocytaire observée

- La présence d'un **infiltrat inflammatoire lymphocytaire T** n'est observée qu'au sein des cas n°4 et 16 (photo 13) :

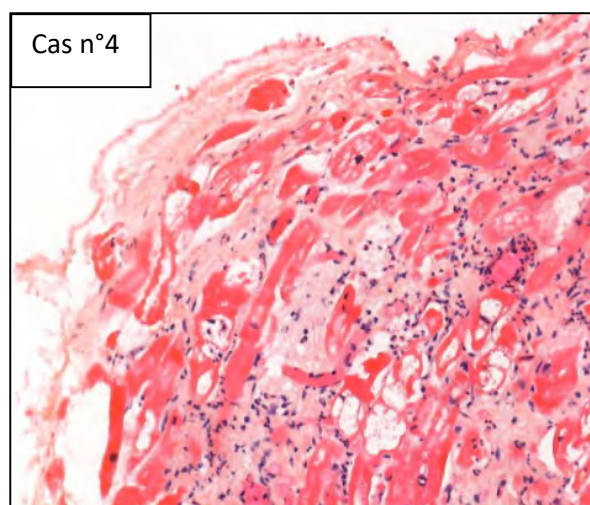


Photo 13 : Illustration d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitielle

N° Cas	Perte cardiomyocytaire estimée (%)	Fibrose quantifiée (%)	Hétérogénéité de taille des cardiomyocytes (Présence/Absence)	Adiposité (Présence/Absence) 0/+/+/+++	Infiltrat lymphocytaire (Présence/Absence)	Score selon la Task Force
1	90%	30%	Présence	Présence +++	Absence	2
2	15%	12%	Présence	Présence +	Absence	0
3	10%	8%	Présence	Présence +	Absence	0
4	60%	29,9%	Présence	Présence ++	Présence	2
5	40%	30%	Présence	Présence ++	Absence	1
6	70%	21.9%	Présence	Présence +++	Absence	2
7	45%	21%	Présence	Présence +++	Absence	1
8	55%	40%	Présence	Présence +	Absence	2
9	15%	9%	Présence	Présence ++	Absence	0
10	35%	30.6%	Présence	Présence ++	Absence	1
11	25%	17.4%	Présence	Présence +	Absence	0
12	25%	20%	Présence	Présence ++	Absence	0
13	20%	15,6%	Présence	Présence +	Absence	0
14	35%	32.3%	Présence	Présence +	Absence	1
15	25%	19,4%	Présence	Présence ++	Absence	0
16	60%	31%	Présence	Présence +++	Présence	2

**Tableau 6 : Récapitulatif des paramètres morphologiques analysés chez les treize cas de patients suspects de CAVD et les trois patients atteints d'une CAVD avérée.**

Légende : Critère majeure = orange ; Critère mineur = bleu

Nous avons ensuite effectué une comparaison des scores obtenus, avec et sans analyse histologique, afin de voir si celle-ci a pu être une aide au diagnostic (*sans tenir compte cette fois encore des trois cas de CAVD avérée par autopsie*) (Tableau 7)

- **Concernant les cas de CAVD avérée**, ayant obtenus un score diagnostic  $\geq 4$  à l'aide des critères cliniques, rythmiques et morphologiques (cas n°9, 10, 14 et 15), l'examen anatomopathologique :
  - A permis d'asseoir le diagnostic pour deux d'entre eux (cas n°10 et 14), en augmentant le score
  - N'aura pas apporté d'arguments en faveur pour les deux autres (cas n°9 et 15).
  
- **Concernant les cas de CAVD probable**, ayant obtenus un score diagnostic compris entre 2 et 3, à l'aide des critères cliniques, rythmiques et morphologiques (cas n°1, 2, 5, 8 et 13), l'examen anatomopathologique :
  - A permis d'avérer le diagnostic de CAVD pour deux d'entre eux (cas n°1 et 8) en augmentant le score, les faisant alors changer de catégorie
  - A permis de renforcer la suspicion diagnostic pour un d'entre eux (cas n°5), en augmentant le score, sans le changer de catégorie pour autant
  - N'aura pas apporté d'arguments en faveur pour les deux derniers (cas n°2 et 13)
  
- **Concernant les cas de CAVD non probable**, ayant obtenus un score diagnostic  $< 2$ , à l'aide des critères cliniques, rythmiques et morphologiques (cas n°3, 4, 11 et 12), l'examen anatomopathologique :
  - A permis de renforcer la suspicion diagnostic pour un d'entre eux (cas n°4) en augmentant le score, le faisant alors changer de catégorie
  - N'aura pas apporté d'arguments en faveur pour les trois autres (cas n°3, 11 et 12)

	N° cas	Score diagnostic (hors histo) <i>selon les critères de la Task Force</i>	Score diagnostic (avec histo) <i>selon les critères de la Task Force</i>
<b>CAVD avérées</b>  score $\geq 4$	1	2	4
	8	3	5
	9	4	4
	10	6	7
	14	5	6
	15	5	5
<b>CAVD probables</b>  $2 \leq \text{score} \leq 3$	2	2	2
	4	1	3
	5	2	3
	13	3	3
<b>CAVD non probables</b>  score $< 2$	3	0	0
	11	0	0
	12	2	2

**Tableau 7 : Tableau comparatif des scores diagnostics obtenus avec et sans analyse histologique selon les critères proposés par la Task Force**

Jaune : cas où l'analyse anatomopathologique a permis d'avérer ou de renforcer la suspicion diagnostic en faisant changer le cas de catégorie.

Bleu : cas où l'analyse anatomopathologique a permis d'asseoir ou de renforcer la suspicion diagnostic de CAVD sans changement de catégorie.



Concernant plus particulièrement les cas issus de pièces opératoires (cas n°1, 6, 7 et 16) pour lesquels une analyse des parois ventriculaire gauche et septale a pu également être réalisée. On observe qu'il existe une atteinte significative isolée au VD pour l'ensemble des cas (Tableau 8, Photo 14).

N° Cas	Perte cardiomyocytaire estimée (%)	Fibrose quantifiée (%)	Hétérogénéité de taille des cardiomyocytes (Présence/Absence)	Adiposité (Présence/Absence) 0/+/++/+++	Infiltrat lymphocytaire (Présence/Absence)	Score selon la Task Force
1 (VD)	90%	30%	Présence	Présence +++	Absence	2
1 (VG)	3%	3%	Présence (discrète)	0	0	0
1 (Septum)	3%	3%	Présence (discrète)	0	0	0
6 (VD)	70%	21.9%	Présence	Présence +++	Absence	2
6 (VG)	20%	1%	Absente	++	Absente	0
6 (Septum)	5%	5%	Absente	0	Absente	0
7 (VD)	45%	21%	Présence	Présence +++	Absence	1
7 (VG)	10%	5%	Absence	Présence +	Absence	0
7 (Septum)	5%	5%	Absence	0	Absence	0
16 (VD)	60%	31%	Présence	Présence +++	Présence	2
16 (VG)	20%	15%	Présence (discrète)	+	Présence	0
16 (Septum)	5%	5%	Présence (discrète)	0	Présence	0

Tableau 8 : Récapitulatif des paramètres morphologiques analysés au niveau des VD, VG et septum des cas issus de pièces opératoires.

Légende : Critère majeure = orange ; Critère mineur = bleu

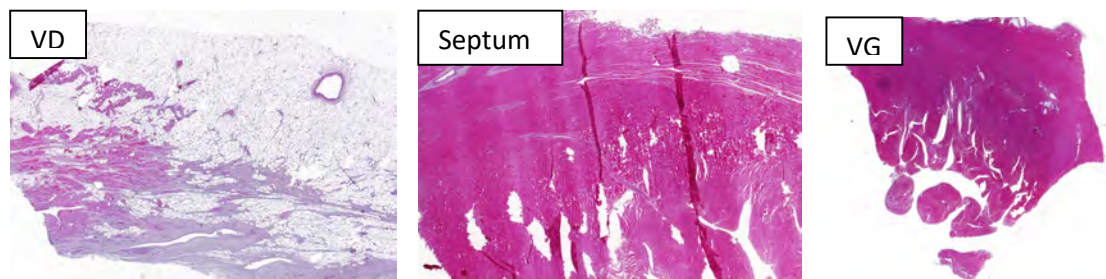


Photo 14 : Illustration de l'atteinte isolée ventriculaire droite du cas n°6



## 4.2.2. Analyses en immunofluorescence

L'analyse en immunofluorescence réalisée sur les trente-cinq cas, montre les résultats suivants (Tableau 9) :

### 4.2.2.1. PCM-1

Cet anticorps fut utilisé afin de rechercher un marquage nucléaire des adipocytes, en faveur d'une origine cardiomyocytaire de ceux-ci. Nous avons considéré en témoin interne positif les noyaux des cardiomyocytes et en témoin interne négatif l'absence de marquage des noyaux des cellules endothéliales.

Pour la quasi-totalité des cas, PCM-1 montrait un marquage nucléaire cardiomyocytaire, excepté dans trois cas, un de CMD (cas n°21) et deux de CMH (cas n°18 et 19) où la technique n'a pas fonctionné. Le marquage était parfois hétérogène au sein de la population cardiomyocytaire, notamment dans les prélèvements issus de pièces opératoires.

N° du cas	Diagnostic posé	Marquage cardiomyocytaire (présent/absent)	Adipocytes (présent/absent)	Marquage adipocytaire (présent/absent)
33	Cœur sain	Présent (hétérogène)	Présent (sous-épicardique)	Absent
34		Présent (hétérogène)	Présent (sous-épicardique)	Absent
35		Présent (hétérogène)	Présent (sous-épicardique)	Absent
1	CMH sarcomérique familiale avec CAVD	Présent (hétérogène)	Présent	Présent
2	Absence d'argument suffisant pour une CAVD	Présent	Absent	-
3	Absence d'argument suffisant pour une CAVD	Présent	Absent	-
4	CAVD probable	Présent	Présent	Présent
5	CAVD avérée de forme atypique	Présent	Présent	Présent
6	CAVD	Présent (hétérogène)	Présent	Absent
7	CAVD	Présent (hétérogène)	Présent	Absent
8	Très probable CAVD	Présent	Présent	Absent

N° du cas	Diagnostic posé	Marquage cardiomyocytaire (présent/absent)	Adipocytes (présent/absent)	Marquage adipocytaire (présent/absent)
9	CAVD	Présent	Présent	Absent
10	CAVD	Présent	Présent	Absent
11	CAVD probable	Présent	Présent	Présent
12	CAVD probable	Présent	Présent	NR (Pas de noyau visible)
13	CAVD	Présent	Absent	-
14	CAVD	Présent	Présent	Présent
15	CAVD	Présent	Absent	-
16	CAVD	Présent (hétérogène)	Présent	Présent
17	CMH (apicale)	Présent (hétérogène)	Absent	-
18	CMH sarcomérique	Absent	Présent (sous-épicardique)	NI
19	CMH Sarcomérique	Absent	Présent (sous-épicardique)	NI
20	CMH Sarcomérique	Présent (hétérogène)	Absent	-
21	CMH	Présent (hétérogène)	Présent	Absent
22	CMH	Présent (hétérogène)	Présent	Présent
23	CMH	Présent (hétérogène)	Présent	Absent
24	CMD	Absent	Présent	NI
25		Présent (hétérogène)	Présent (intramyocardique)	Présent
26		Présent (hétérogène)	Présent (sous-épicardique)	Absent
27		Présent (hétérogène)	Présent (lame porte vaisseau)	Absent
28	CMI	Présent (hétérogène)	Absent	-
29		Présent (hétérogène)	Présent (lame porte vaisseau)	Présent
30		Présent (hétérogène)	Présent	Absent
31		Présent (hétérogène)	Présent	Absent
32		Présent (hétérogène)	Présent	Absent

Tableau 9 : Résultats de l'immunomarquage de PCM-1

NI : Non interprétable, - : non réalisable

Concernant les trois cas de **cœurs normaux** ayant servis de témoins :

- Les trois montraient un marquage nucléaire cardiomyocytaire hétérogène et présentaient des adipocytes dépourvus de marquage nucléaire.

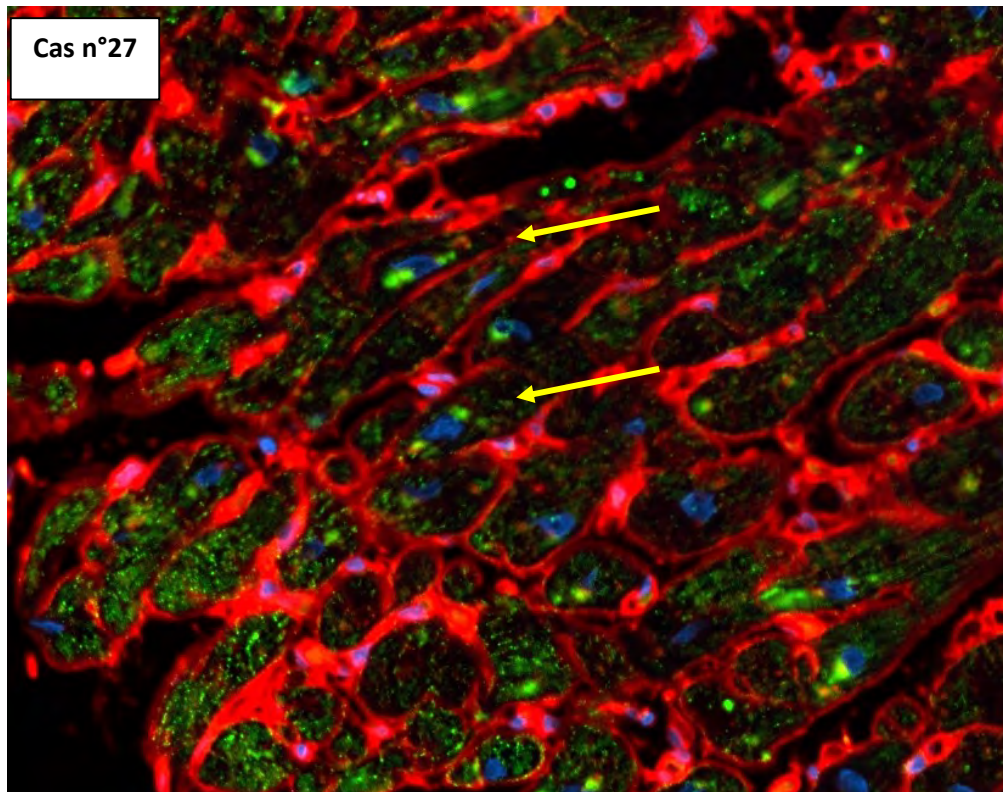
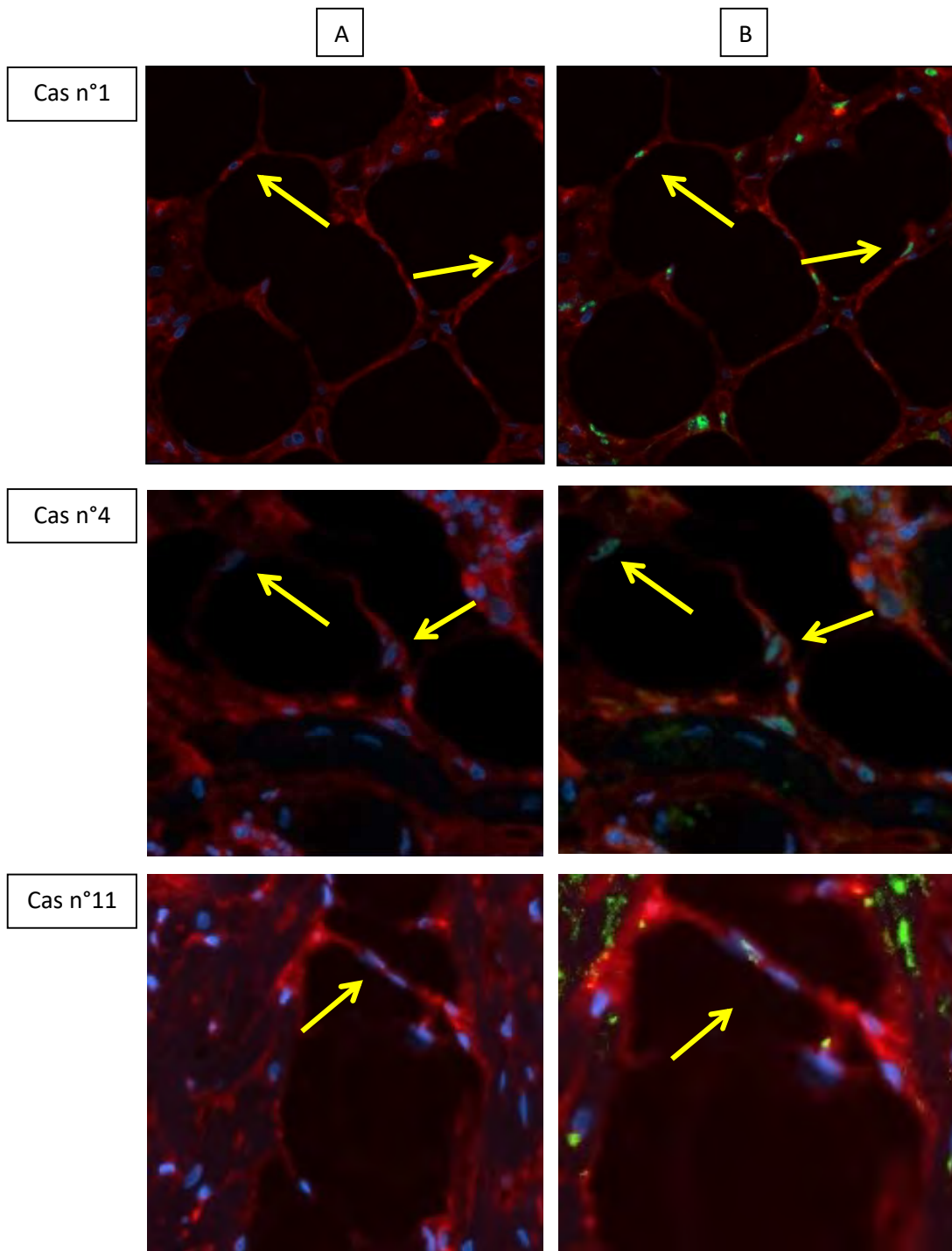


Photo 15 : Illustration du marquage de PCM-1 dans un cœur sain

Flèche jaune = marquage péri-nucléaire de PCM-1

Concernant les seize cas de **CAVD** :

- Six étaient positifs (cas n°1, 4, 5, 11, 14 et 16) montrant un marquage nucléaire d'au moins 1 adipocyte, (photo 16)
- Cinq étaient négatifs (cas n°6, 7, 8, 9 et 10), ne montrant aucun marquage nucléaire adipocytaire (avec témoin interne positif).
- Quatre ne possédaient plus d'adipocytes (cas n°2, 3, 13 et 15)
- Un était non représentatif, par absence de noyau adipocytaire visible (cas n°12)



**Photo 16 : Illustrations, en immunofluorescence, de la positivité de PCM-1 dans les CAVD +.**

**A** : WGA + DAPI ; **B** : WGA + DAPI + GFP

Flèche jaune : noyau adipocytaire PCM-1 positif

Concernant les sept cas de **CMH** :

- Deux cas étaient non interprétables (cas n°18 et 19) par défaut technique, les témoins internes étant négatifs (photo 17).
- Deux cas (cas 17 et 20) étaient dépourvus de contingent adipocytaire.
- Deux cas (cas 21 et 23) étaient négatifs.
- Un cas était positif (cas 22) montrant un marquage nucléaire adipocytaire focal.

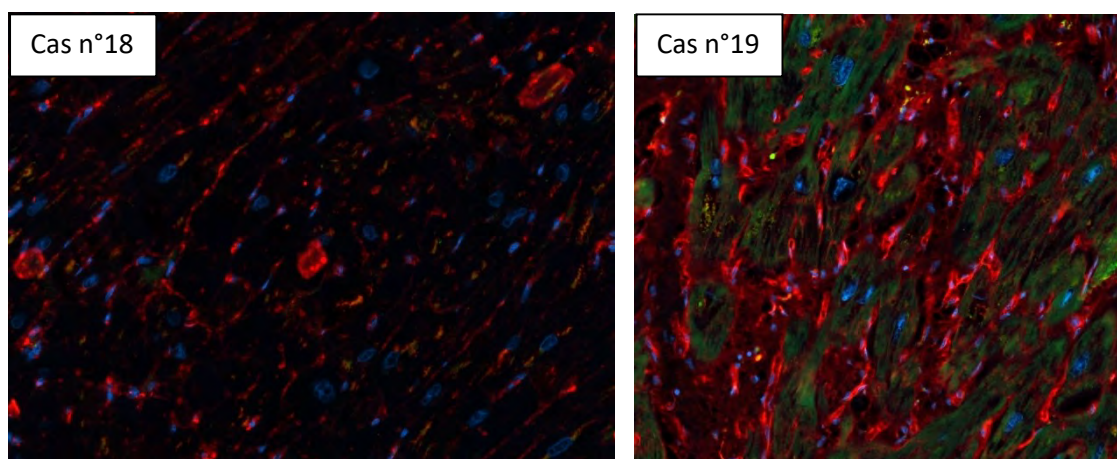
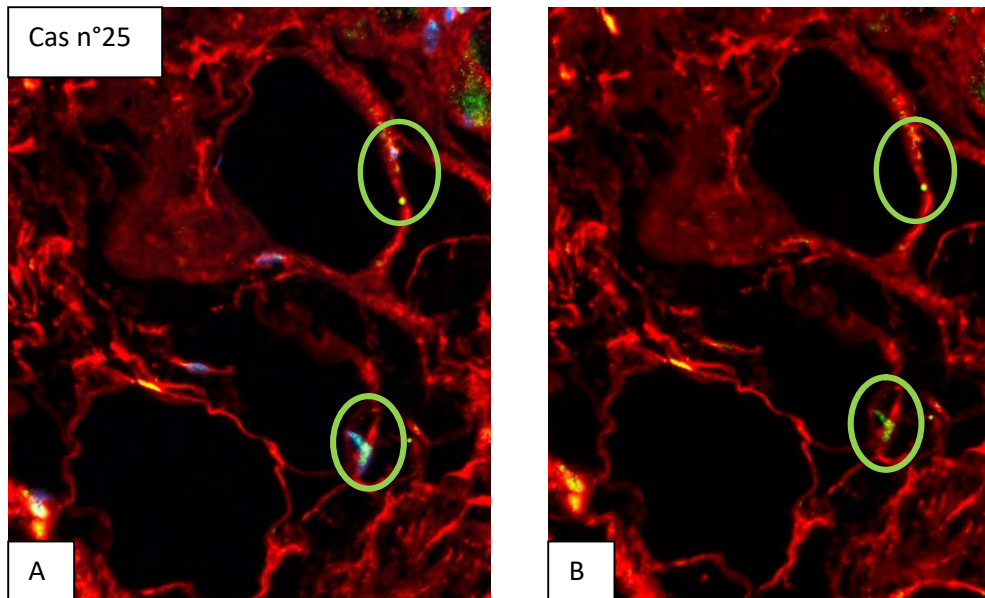


Photo 17 : Illustrations, en immunofluorescence, de l'absence de marquage nucléaire cardiomyocytaire (WGA + DAPI + GFP)

Concernant les quatre cas de **CMD** :

- Un était positif (cas n°25), montrant un marquage nucléaire adipocytaire focal (photo 18),
- Deux étaient négatifs (cas n°26 et 27), ne montrant pas de marquage nucléaire adipocytaire.
- Un était non interprétable (cas n°24) par défaut technique, les témoins internes étant négatifs



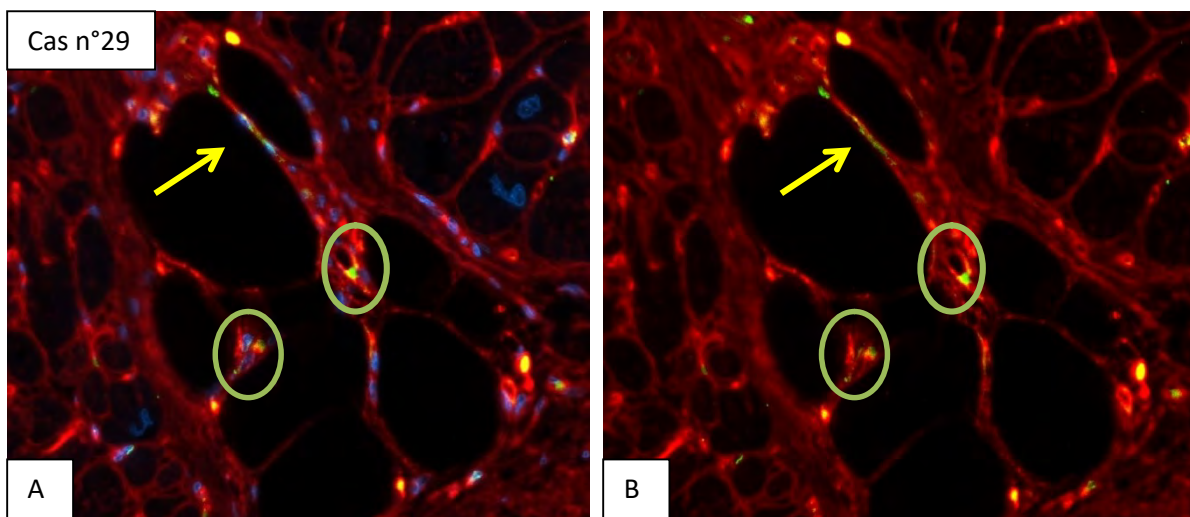


**Photo 18 : Illustrations, en immunofluorescence, de la positivité de PCM-1 dans le cas CMD n°25.**

A : DAPI + WGA ; B : DAPI + WGA + GFP ; Cercle vert = noyau adipocytaire

Concernant les cinq cas de **CMI** :

- Un était positif (cas n°29), montrant un marquage nucléaire adipocytaire focal, cependant associé à un marquage nucléaire endothélial (photo 19).
- Quatre étaient négatifs (cas n°28, 30, 31 et 32), ne montrant pas de marquage nucléaire adipocytaire.



**Photo 19 : Marquage nucléaire adipocytaire de PCM-1 dans un cas de CMI**

A : DAPI + WGA + GFP ; B : DAPI + WGA + GFP

La flèche jaune montre un marquage nucléaire adipocytaire positif.

Les cercles verts montrent un marquage nucléaire de cellules endothéliales (témoin interne négatif)



#### 4.2.2.2. PKP2 et DSG2

Ces anticorps furent utilisés afin de cibler les desmosomes des disques intercalaires. Trois topographies de marquage ont été observées. Ils étaient localisés soit au niveau du disque intercalaire, soit à la membrane latérale, soit en regard des deux localisations (Tableau 10).

N° du cas	Diagnostic posé	Etat des cardiomyocytes	Topographie du marquage de PKP2		Topographie du marquage de DSG2		Mutation connue
			Disque intercalaire	Membrane latérale	Disque intercalaire	Membrane latérale	
33	Cœur sain	Longitudinaux	Présent (faible)	Absent	Présent (faible)	Absent	
34		Longitudinaux	Présent	Absent	Présent (faible)	Absent	
35		Longitudinaux	Présent	Absent	Présent (faible)	Absent	
1	CMH sarcomérique familiale avec CAVD	Transversaux + souffrance marquée	NI		NI		MYH7
2	Absence d'argument suffisant pour une CAVD	Longitudinaux	Absent (bruits de fond important)		Présent	Absent	Pas de mutation identifiée
3	Absence d'argument suffisant pour une CAVD	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	Pas de mutation identifiée
4	CAVD probable	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent		Pas de mutation identifiée
5	CAVD avérée de forme atypique	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	DES
6	CAVD	Longitudinaux	Présent	Absent	Absent	Présent	NC
7	CAVD	Longitudinaux	Absent		Absent		NC
8	Très probable CAVD	Longitudinaux	Absent		Absent		Pas de mutation identifiée
9	CAVD	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	Pas de mutation identifiée
10	CAVD	Matériel épuisé	NE		Présent	Absent	PKP2
11	CAVD probable	Longitudinaux	Présent		Absent		DSG2
12	CAVD probable	Longitudinaux	Absent	Présent	Présent		NC
13	CAVD	Longitudinaux	Présent		Absent		PKP2

N° du cas	Diagnostic posé	Etat des cardiomyocytes	Topographie du marquage de PKP2		Topographie du marquage de DSG2		Mutation connue
			Disque intercalaire	Membrane latérale	Disque intercalaire	Membrane latérale	
14	CAVD	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent		DSG2
15	CAVD	Longitudinaux	Absent		Absent		PKP2
16	CAVD	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	NC
17	CMH (apicale)	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	NC
18	CMH sarcomérique	Longitudinaux	Absent	Présent	Présent	Absent	NC
19	CMH sarcomérique	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	MYH7
20	CMH sarcomérique	Longitudinaux	Absent	Présent	Présent	Absent	NC
21	CMH	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	NC
22	CMH	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	NC
23	CMH	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	NC
24	CMD	Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	NC
25		Longitudinaux	Présent		Présent	Absent	NC
26		Longitudinaux	Présent		Présent	Absent	NC
27		Longitudinaux	Présent	Absent	Absent	Présent	NC
28	CMI	Longitudinaux	Présent		Présent	Absent	
29		Longitudinaux	Absent		Présent	Absent	
30		Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	
31		Longitudinaux	Présent	Absent	Présent	Absent	
32		Longitudinaux	Absent		Présent	Absent	

Tableau 10 : Résultats de l'immunomarquage de PKP2 et DSG2

Concernant les trois cas de **cœurs normaux** ayant servis de témoins :

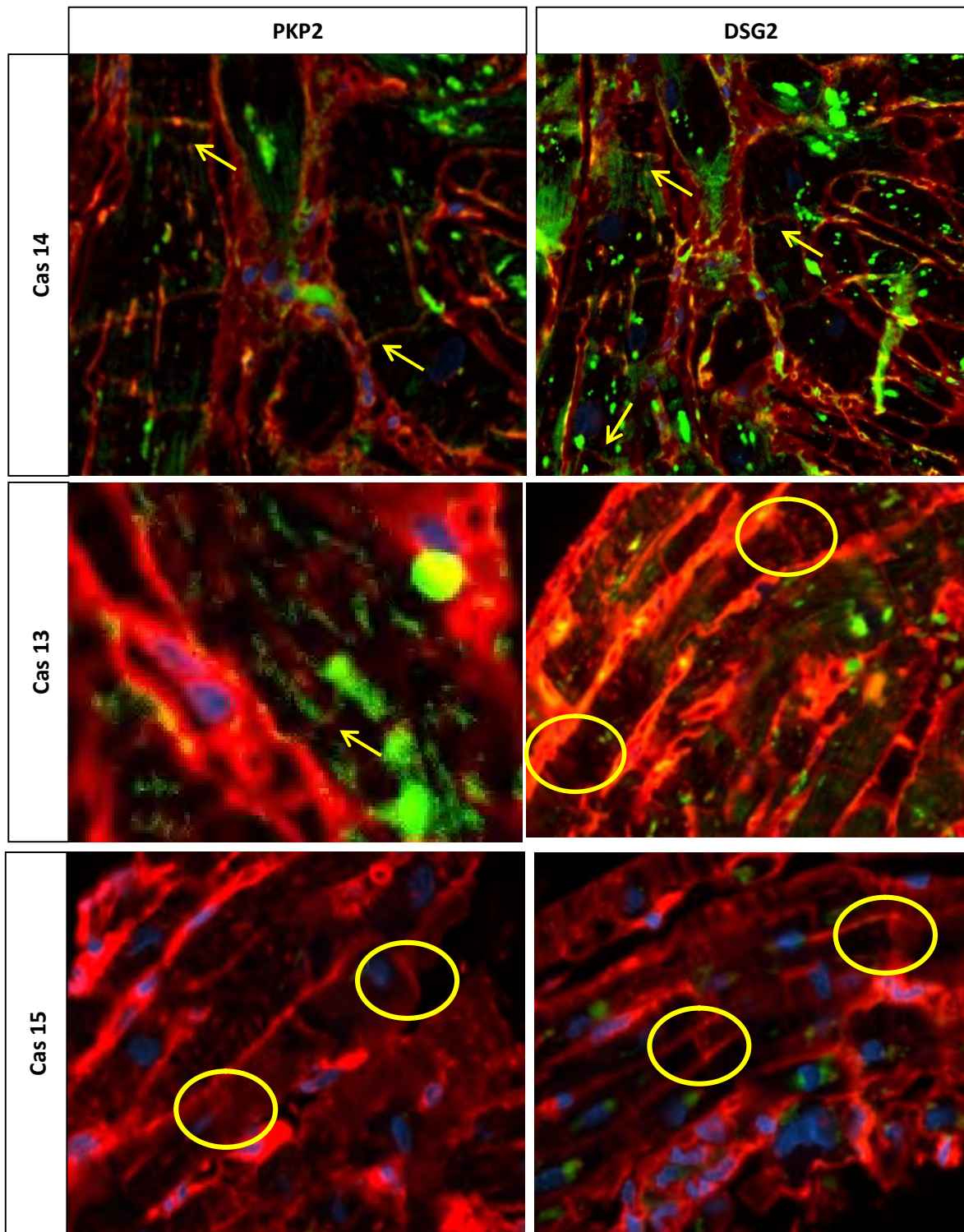
- Les trois (cas n°33, 34 et 35) étaient positifs, montrant un marquage localisé au DI de DSG2 et de PKP2.

Concernant les cas de **CAVD et PKP2** (photo 20) :

- Dix cas exprimaient PKP2 (cas n°3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14 et 16), et quatre étaient négatifs (cas n°2, 7, 8 et 15), ne montrant aucun marquage de la protéine, dont un considéré comme douteux à cause de bruits de fond importants (cas n°2)
- Un était non interprétable (cas n°1) par non visualisation des disques intercalaires à cause d'une disposition uniquement transversale des cardiomyocytes résiduels.
- Un était non évaluable (cas n°10), par épuisement du matériel.

Concernant les cas de **CAVD et DSG2** (photo 20) :

- Dix étaient positifs (cas n°2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 14 et 16)
- Cinq étaient négatifs (cas n°7, 8, 11, 13 et 15),
- Un était non représentatif (cas n°1), par non visualisation des disques intercalaires (cardiomyocytes en coupe transversale)



**Photo 20 : Illustrations des résultats de l'immunomarquage de PKP2 et DSG2 dans deux cas de CAVD mutées PKP2 (cas n°13 et 15) et un cas de CAVD muté DSG2 (cas n°14)**

Flèche jaune = marquage du disque intercalaire ; Flèche bleu = marquage de la membrane latérale ; Rond jaune = Disque intercalaire non marqué

Concernant les seize cas **des autres types de cardiomyopathies et PKP2** (photo 21) :

- Quatorze étaient positifs (cas n°17 à 28, 30 et 31), dont un présentait un marquage douteux (cas n°24)
- Deux étaient négatifs (cas n°29 et 32), correspondant à deux cas de CMI montrant des cardiomyocytes très altérés

Concernant les seize cas **des autres types de cardiomyopathies et DSG2** (photo 21) :

- Les seize étaient positifs (cas n°17 à 32)

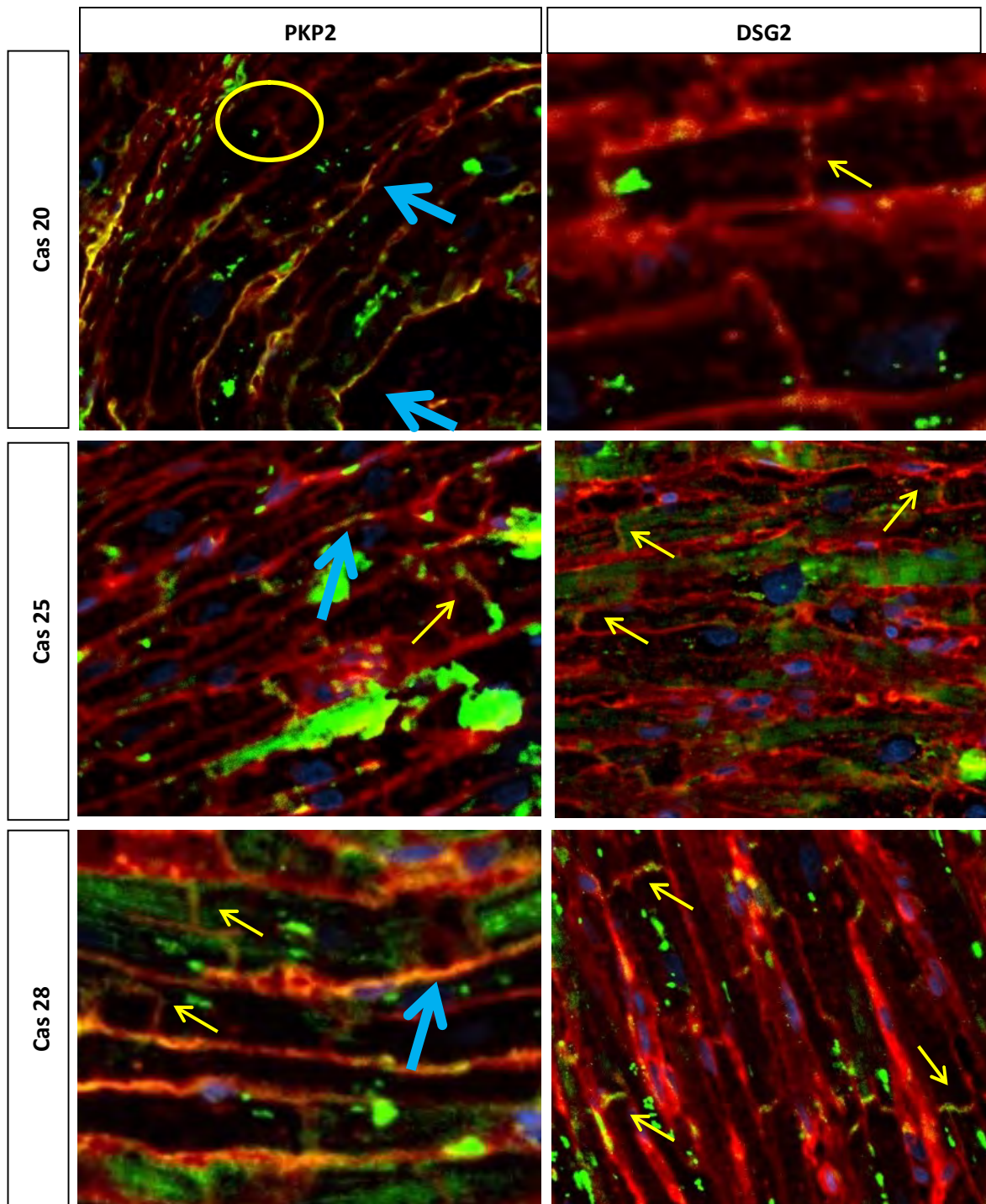


Photo 21 : Illustrations de l'immunomarquage de PKP2 et DSG2 dans un cas de CMH (cas n°20), un cas de CAVD (cas n°25), et un cas de CMI (cas n°28)

Flèche jaune = marquage du disque intercalaire ; Flèche bleu = marquage de la membrane latérale ; Rond jaune = Disque intercalaire non marqué



**Concernant DSK :**

Malgré plusieurs tentatives de mise au point, nous n'avons pas réussi à obtenir un marquage avec cet anticorps. Aucune analyse n'a donc pu être réalisée.

## 5. DISCUSSION

La CAVD est une pathologie génétique rare dont la prévalence est probablement sous-estimée en raison d'une pénétrance incomplète et d'une expressivité variable de ses mutations causales et de l'absence d'autopsie réalisée de manière systématique en cas de mort subite.(40)

Or, le diagnostic de certitude est un véritable enjeu vital pour le patient mais également pour les membres de sa famille.

Malgré le score diagnostic proposé par la Task Force, le diagnostic est difficile à affirmer, surtout à un stade précoce de la maladie où elle est pauci-lésionnelle. L'examen anatomopathologique reste l'examen gold standard pour objectiver les lésions spécifiques de celle-ci, mais est le plus souvent peu contributif ou difficile d'interprétation.

C'est pour cela que nous avons repris l'examen anatomopathologique de BEM et de pièces opératoires de patients suspects de CAVD ou ayant une maladie avérée et étudié plusieurs critères morphologiques en nous appuyant sur ceux proposés par la Task Force, soit la perte myocytaire et la fibrose, mais également sur d'autres critères analysables en microscopie optique, tels que l'hétérogénéité de taille des cardiomyocytes, l'adiposité et l'inflammation.

De plus, à l'aide de la microscopie en immunofluorescence, nous avons testé quatre anticorps, trois ciblant les protéines desmosomales les plus fréquemment mutées dans la CAVD, à savoir PKP2, DSG2 et DSP, afin de rechercher une perte de marquage confirmant une altération du desmosome. Le quatrième anticorps testé correspondait à un marqueur spécifique du cardiomyocyte mature, utilisé dans le but d'explorer l'hypothèse d'un processus de transdifférenciation de cellules cardiaques en adipocytes.

## 5.1. Données morphologiques des biopsies

Concernant les critères morphologiques pris en compte par la Task Force, nos résultats montrent une perte cardiomyocytaire associée à un contingent fibreux dans 100% des cas, mais significatif dans un nombre de cas réduit.

La perte cardiomyocytaire étant estimée comme le reflet de la somme des contingents fibreux et adipeux.(41)

Dans un peu moins de la moitié des cas (6/13 cas), notre l'analyse anatomopathologique a pu conclure à un résultat en faveur d'une CAVD.

En revanche, pour les sept autres cas, elle n'aura pas obtenu une analyse en faveur de ce diagnostic. Or, pour trois d'entre eux (n°9, 13 et 15) le diagnostic a été confirmé sur d'autres arguments cliniques et paracliniques. Elle n'a également pas été informative pour un quatrième cas (cas n° 11) où le doute diagnostique persiste notamment à cause d'une mutation DSG2.

Pour ces quatre cas, la perte cardiomyocytaire était comprise entre 15% et 25%, avec une perte minimale de 20% pour les trois cas mutés (cas n°11, 13 et 15). Dans ce contexte, où une suspicion clinique existe notamment à cause de la présence d'une mutation d'un gène usuel impliqué dans la CAVD, une perte myocytaire  $\geq 20\%$  semblerait être en faveur du diagnostic. Ceci étant en accord avec l'article de Angelini et al(42).

Ces cas mettent en évidence les limites de l'examen anatomopathologique et de l'application des critères proposés par la Task Force.

Celles-ci sont notamment liées au faible nombre de biopsies réalisées, à leur très petite taille mais surtout à leur topographie septale dont l'atteinte est peu fréquente (43).

En effet, nos prélèvements biopsiques intéressaient le plus souvent 1 à 2 fragments, mesurant entre 1 et 2 mm et étaient tous issus du septum interventriculaire. Le cas n°6 (cf photo 14) illustre parfaitement les différences lésionnelles existantes entre le VD et le septum.

Elles sont également dues à la subjectivité de l'estimation de la perte cardiomyocytaire, qui comme toute estimation, même quantitative, est sujette à une variabilité inter et intra-observateur, nécessitant une expertise.

Or, il s'agit du critère diagnostique morphologique principal de la CAVD. Ainsi, comme le propose déjà la Task Force en incluant des mesures quantitatives obtenues par analyse morphométrique, nous pouvons envisager l'utilisation de nouveaux outils d'analyse d'images plus actuels, faisant appel à la microscopie digitale et au machine learning dans l'objectif d'améliorer la performance et la sensibilité de l'examen anatomopathologique.

L'imagerie virtuelle ou microscopie digitale fait référence à la numérisation à haute résolution des lames histologiques associée à leur stockage. Cette technologie transforme les pratiques en pathologie depuis une 20<sup>ème</sup> années. En effet, elle est notamment devenue une aide pour le diagnostic (numérisation des lames de FISH), mais aussi pour la recherche et l'enseignement et apporte de nombreux avantages aux pathologistes et par conséquent aux patients (44).

L'imagerie virtuelle et le développement du machine learning (sous-catégorie de l'intelligence artificielle, correspondant à un système capable de reproduire un comportement ou un raisonnement en apprenant à partir de données préexistantes) permet d'envisager de nouvelles perspectives d'aide au diagnostic dans notre spécialité.

Ainsi, c'est à l'aide d'une nouvelle Start up, du nom de Witsee, que nous sommes en train d'aider au développement d'un algorithme permettant une mesure plus fiable de la perte cardiomyocytaire.

Pour cela nous allons entraîner leur logiciel en annotant chaque contingent (cardiomyocytaire, fibreux et adipocytaire) sur nos lames histologiques de CAVD numérisées, pour que celui-ci soit capable de mesurer de manière reproductible et juste la perte cardiomyocytaire, et ainsi s'affranchir de la subjectivité observateur-dépendant.

Plusieurs travaux similaires ont été réalisés dans d'autres type de pathologies, principalement en hépatopathologie (45,46) montrant des résultats prometteurs.

Concernant les autres critères morphologiques analysés, non pris en compte par la Task Force :

- Tous nos cas montraient une **hétérogénéité de taille cardiomyocytaire** de type variable, majoritairement hypertrophiques ou d'aspect dégénératif. Même si non spécifique, car retrouvée dans d'autres cardiomyopathies (comme les CMD) et processus lésionnels, nos résultats concordent avec ceux de La Mayo Clinic (47), disant que dans un contexte clinique approprié, chez un patient jeune (< 50 ans), la

présence d'un tissu adipeux avec fibrose et hypertrophie cardiomyocytaire peuvent faire évoquer le diagnostic de CAVD.

- Tous de nos cas étaient le siège d'un **contingent adipocytaire**, de quantité et de topographie variable. Ce critère morphologique, assez peu spécifique, n'est plus pris en compte par la Task Force depuis 2010(31), malgré que l'adiposité fasse partie intégrante du processus lésionnel de la CAVD, car il est décrit que l'apex ventriculaire droit peut-être le siège d'adipocytes de manière physiologique (lié à l'âge, obésité).

De plus, son interprétation sur biopsie reste plus subjective contrairement aux prélèvements de pièces opératoires où une analyse de toute l'épaisseur de la paroi cardiaque est réalisable, permettant de mieux analyser la topographie du contingent adipeux et d'observer des atteintes transmursales débutant en sous-épicaudique, caractéristique de la CAVD.

- Seulement deux cas (n°4 et n°16) présentaient un **infiltrat inflammatoire lymphocytaire** interstitiel, non spécifique, pouvant faire discuter le diagnostic différentiel de myocardite. Ceci est en accord avec les données de la littérature, décrivant un infiltrat inflammatoire lymphocytaire T d'accompagnement dans les CAVD « en phase chaude », observée le plus souvent sur pièce opératoire. Son inconstance et sa répartition focale expliquant qu'il ne soit pas souvent observé sur biopsie(31).

## 5.2. Données immunohistochimiques

### 5.2.1. PCM-1

PCM-1 est une protéine du centrosome qui s'accumule à la surface nucléaire des myocytes différenciés et non cycliques(48). Des études réalisées ont démontré que les anticorps dirigés contre le PCM-1 marquent spécifiquement les noyaux de cardiomyocytes(39,49) et qu'à ce titre, il pouvait être utilisé pour les identifier. PCM-1 est utilisé dans certaines études pour réaliser du tri cellulaire et sélectionner spécifiquement les cardiomyocytes(50).

De façon très intéressante, nous observons dans notre étude une nette positivité nucléaire adipocytaire dans 50% des cœurs de CAVD avérée sur pièce opératoire (cas n°1 et 16) ainsi que dans quatre cas suspects de CAVD (cas n°4, 7, 11 et 14). Ces observations encourageantes pourraient faire de PCM1 un potentiel marqueur diagnostique.

Elles permettent également d'émettre l'hypothèse d'une origine cardiomyocytaire de certains adipocytes présents dans la CAVD. Nous ne remettons pas forcément en cause les travaux de Corrado(13). Nous émettons plutôt l'hypothèse qu'il n'y a pas seulement les progéniteurs cardiaques à l'origine de ces adipocytes. En effet, les progéniteurs cardiaques sont des cellules qui expriment spécifiquement certains marqueurs comme c-kit, Sca-1, ABCG2 (MDR-1), Islet-1, ou Tbx18 (cellules progénitrices épicrodiques)(51). Par contre aucun article n'a montré que la cellule progénitrice cardiaque exprimait PCM-1. Ce dernier est spécifique du cardiomyocyte différencié. L'hypothèse est donc plutôt celle d'une transdifférenciation du cardiomyocyte mature en adipocyte.

Cette hypothèse remet en question l'idée que le cardiomyocyte est une cellule en différenciation terminale qui n'est pas sensée se diviser ni se reprogrammer. Ce statut fait déjà débat parmi les chercheurs qui travaillent sur la division des cardiomyocytes adultes. Longtemps il a été considéré que le renouvellement des cardiomyocytes à l'âge adulte provenait des progéniteurs cardiaques faisant d'eux des candidats pour la thérapie cellulaire en post-infarctus(52).

Récemment Jeffery D Molkentin remet en cause, en s'appuyant sur des études récentes, l'implication des progéniteurs cardiaques dans la réparation



endogène du myocarde(53). Le renouvellement des cardiomyocytes au cours de la vie, certes très faible, proviendrait donc des cardiomyocytes matures résidents(54). Si la division est possible, il n'est donc pas impossible d'imaginer une reprogrammation en conditions pathologiques. Ces reprogrammations sont fréquentes et existent dans les cellules épithéliales, dans les cas de métaplasie, ou non épithéliales, dans le cas des hépatocytes par exemple. Dans la peau, certaines mutations du desmosome entraînent des anomalies de la différenciation des kératinocytes mais pas de reprogrammation(55,56).

Notre hypothèse mériterait donc d'être confirmée par des études in vitro. Nous pourrions par exemple réaliser une culture primaire de cardiomyocytes de rats en séparant les cardiomyocytes du VD et du VG. En plaçant ces cellules dans différents milieux de cultures notamment ceux utilisés pour différencier et cultiver les adipocytes, nous pourrions voir si le cardiomyocyte possède cette capacité de transdifférenciation. Nous pourrions ainsi voir si l'origine embryonnaire différente entre les cardiomyocytes du VD et du VG joue un rôle dans cette transdifférenciation, ce qui pourrait expliquer pourquoi le remplacement fibro-adipeux ait lieu essentiellement dans le VD. En cas d'échec, nous pourrions réaliser cette culture primaire sur des cardiomyocytes de souris transgéniques utilisées comme modèle de la CAVD(57).

Néanmoins, afin de modérer notre propos sur l'apport de PCM-1, il est important de souligner que notre expérience sur prélèvements biopsiques, nous a montré la difficulté de son analyse. Même si nous avons observé la présence d'un contingent adipeux sur l'ensemble de nos prélèvements, celui-ci est souvent minime, limité à quelques adipocytes, avec peu ou pas de noyau visible.

Nous avons également remarqué que PCM1 possédait un marquage souvent hétérogène au sein de la population cardiomyocytaire, avec certains cardiomyocytes qui n'expriment pas PCM-1 faisant penser qu'il doit être de même au sein de la population adipocytaire, augmentant la probabilité de faux négatifs.

De plus, un des cas revenus positif (cas n°11), ne possédait finalement aucun argument clinique, para clinique ou morphologique en faveur d'un diagnostic de CAVD. Ce qui soulève le risque de faux positif. Ce point doit être recherché sur une étude plus large pour en connaître la proportion exacte.

Nous avons également noté une hétérogénéité du marquage de PCM-1 sur les noyaux des cardiomyocytes dans nos prélèvements de cœurs explantés de CMH, CMD et CMI. Contrairement aux biopsies, ces cœurs ne sont pas acheminés rapidement au laboratoire, ce qui doit entraîner une dégradation de la protéine. Il en est de même des cas autopsiques. La phase pré-analytique joue donc un rôle déterminant et est un risque de faux négatifs.

Nous avons également observé, dans une CMH, une CMD et une CMI, un marquage nucléaire adipocytaire focal. Il existe alors deux hypothèses celle du faux positif et celle d'un processus de transdifférenciation dans d'autres pathologies. Dans ce cas, il pourrait être réactionnel à d'autres mécanismes lésionnels, de la même manière que cela est observé dans le tissu musculaire strié squelettique(58)

Bien évident, tous ces résultats sont préliminaires et représentent avant tout des pistes de recherche. Ils mériteraient d'être confirmés par une étude en immunofluorescence sur une plus grande cohorte de patients, peut-être à l'aide d'une étude multicentrique et bien sûr d'être confirmés in vivo.

### 5.2.2. PKP2 et DSG2

Concernant les protéines du disque intercalaire, nous avons pu observer que la majorité de nos cas de CAVD (suspectés et avérés) présentait un marquage d'au moins une des deux protéines, localisé principalement au disque intercalaire, mais pouvant se délocaliser à la membrane latérale.

La présence ou l'absence de marquage d'une de ces protéines, ne semblant pas être corrélée à la mutation causale.(18)

En effet, nos trois cas mutés PKP2 (cas n°10, 13 et 15), montraient soit un marquage non évaluable (par épuisement de matériel) de PKP2 avec conservation de DSG2 (cas n°10), soit un marquage conservé mais partiellement délocalisé à la membrane latérale de PKP2 associé à une absence de DSG2 (cas n°13), soit une absence de marquage de ces deux protéines (cas n°15).

Il en est de même pour nos deux cas mutés DSG2 (cas n°11 et 14), où le premier montrait un marquage conservé de PKP2, partiellement délocalisé à la membrane latérale et une absence de marquage de DSG2. Le second montrait, quant à lui, une positivité des deux protéines au niveau des disques intercalaires ainsi qu'au niveau de la membrane latérale.

Dans la littérature, il a été montré que la présence ou l'absence de marquage d'une de ces protéines, ne semblait pas être corrélée à la mutation causale.(18)

Notre étude est en accord ce point, néanmoins nous observons dans tous ces cas (excepté le cas 10 dont l'analyse n'a pu aboutir) soit une perte d'expression, soit une délocalisation d'une des deux protéines.

La délocalisation de protéines du disque intercalaire à la membrane latérale n'est pas un processus identifié dans les CAVD. Par contre, il est décrit les CMI pour la connexine43 (protéine des jonctions GAP)(59) témoignant d'une altération du disque intercalaire. Nous supposons alors que les marquages observés dans notre série peuvent également témoigner d'un complexe desmosomal altéré, compatible avec la physiopathologie des CAVD.

Dans notre étude, un important bruit de fond a rendu l'analyse de ces marqueurs difficile. De plus souvent l'intensité des marquages était faible. Ces constatations soulignent l'importance du pré-analytique. En effet, en routine, l'immunofluorescence est habituellement réalisée sur des prélèvements congelés or

nous ne disposions que de prélèvements fixés en formol, expliquant la difficulté de nos observations.

Dans la littérature, plusieurs équipes ont observé des diminutions d'intensité significatives pour la plakoglobine ou les cadhérines desmosomales (DSG2 et DSC2) dans les CAVD mais par immunoblot (18,60). Cette technique n'est pas réalisable en routine dans un laboratoire d'anatomopathologique, nous ne l'avons donc pas utilisée dans notre étude.

### **5.2.3. DSP**

Nous n'avons pas pu étudier DSP car nous n'avons pas réussi à mettre au point cet anticorps en paraffine après fixation formolée. Il serait intéressant de refaire des tests sur du matériel congelé. Ainsi nous pourrions observer si DSP se comporte comme PKP2 et DSG2 et si comme pour ces protéines, il n'existe pas de lien entre la mutation causale et l'expression protéique au niveau du disque intercalaire

Nous pourrions également regarder si DSP se délocalise.

## 6. CONCLUSION

Notre travail a permis de montrer les difficultés rencontrées par l'anatomopathologiste pour réaliser un diagnostic de cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit sur biopsies endomyocardiques.

D'une part, les critères morphologiques habituellement retenus restent souvent insuffisants, malgré une étude morphométrique.

D'autre part, l'examen en immunofluorescence des protéines desmosomales ne paraît être d'aucun secours, car même en cas de mutation de la protéine, cette dernière peut être détectée par l'anticorps.

En revanche, nos observations sur PCM-1 semblent prometteuses, rendant l'hypothèse de transdifférenciation de la voie cardiomyocytaire en adipocyte plausible. Néanmoins, avant de pouvoir le retenir en tant que critère diagnostic, il sera nécessaire de réaliser d'autres études, notamment in vitro.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO



01/04/2021

Professeur Emmanuelle URO-COSTE  
Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques  
INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER  
1 Avenue Irène Joliot-Curie  
31059 TOULOUSE CEDEX 9  
Tél. 05 31 15 62 02

## Bibliographie

1. Kelly RG, Buckingham ME. The anterior heart-forming field: voyage to the arterial pole of the heart. *Trends Genet.* avr 2002;18(4):210-6.
2. Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. Heart Fields and Cardiac Morphogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 oct 2014;4(10):a015750-a015750.
3. Drews U, Eichmann A. Atlas de poche d'embryologie. 2006.
4. Platzer W, Kahle W. Atlas de poche d'anatomie. Paris: Flammarion médecines-sciences; 2007.
5. Kühnel W, Duval D. Atlas de poche d'histologie. Paris: Lavoisier Médecine-Sciences; 2015.
6. Histologie des organes [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=4&itm=125&g=1&d=1>
7. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 15 sept 2017;121(7):722-30.
8. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res.* 15 sept 2017;121(7):711-21.
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 11 avr 2006;113(14):1807-16.
10. Richard P, Fressart V, Charron P, Hainque B. Génétique des cardiomyopathies héréditaires. *Pathol Biol.* oct 2010;58(5):343-52.
11. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosogeat Y, Cabrol C. Modern concepts of ventricular tachycardia. The value of electrocardiological investigations and delayed potentials in ventricular tachycardia of ischemic and nonischemic etiology (31 operated cases). *Eur J Cardiol.* nov 1978;8(4-5):565-80.
12. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Baucé 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.
13. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. :22.
14. Sattar Y, Abdullah HM, Neisani Samani E, Myla M, Ullah W. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An Updated Review of Diagnosis and Management. *Cureus [Internet].* 13 août 2019 [cité 20 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/21896-arrhythmogenic-right-ventricular-cardiomyopathydysplasia-an-updated-review-of-diagnosis-and-management>



15. Benoit A, Davin L, Gach O, Camus B, D'orio V, Piérard L. une suspicion de dysplasie arythmogène du ventricule droit. *Rev Med Liège*. :6.
16. Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, Cipriani A. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 23 mars 2020;9(3):878.
17. Charron P, Gandjbakhch E, Villard E, Fressart V. Diagnostic de DVDA : aspects génétiques. :6.
18. Vite A, Gandjbakhch E, Prost C, Fressart V, Fouret P, Neyroud N, et al. Desmosomal Cadherins Are Decreased in Explanted Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patient Hearts. Mohanraj R, éditeur. *PLoS ONE*. 23 sept 2013;8(9):e75082.
19. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Jarcho JA, éditeur. *N Engl J Med*. 5 janv 2017;376(1):61-72.
20. Carré F. Actualité en cardiologie du sport : trop de sport peut-il être néfaste pour le cœur ? *Presse Médicale*. juill 2015;44(7-8):812-20.
21. La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, Voigt J-U, De Buck F, Vanhees L, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J*. 7 août 2015;36(30):1998-2010.
22. Elliott AD, La Gerche A. The right ventricle following prolonged endurance exercise: are we overlooking the more important side of the heart? A meta-analysis. *Br J Sports Med*. juin 2015;49(11):724-9.
23. Dello Russo A, Pieroni M, Santangeli P, Bartoletti S, Casella M, Pelargonio G, et al. Concealed cardiomyopathies in competitive athletes with ventricular arrhythmias and an apparently normal heart: role of cardiac electroanatomical mapping and biopsy. *Heart Rhythm*. déc 2011;8(12):1915-22.
24. Karlstedt E, Chelvanathan A, Da Silva M, Cleverley K, Kumar K, Bhullar N, et al. The impact of repeated marathon running on cardiovascular function in the aging population. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):58.
25. Garcia-Gras E. Suppression of canonical Wnt/ -catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 3 juill 2006;116(7):2012-21.
26. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, et al. Central role for GSK3 $\beta$  in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight* [Internet]. 21 avr 2016 [cité 21 mars 2021];1(5). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/85923>
27. Lombardi R, Chen SN, Ruggiero A, Gurha P, Czernuszewicz GZ, Willerson JT, et al. Cardiac Fibro-Adipocyte Progenitors Express Desmosome Proteins and Preferentially Differentiate to Adipocytes Upon Deletion of the Desmoplakin Gene. *Circ Res*. 24 juin 2016;119(1):41-54.

28. d'Amati G, di Gioia CR, Giordano C, Gallo P. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med.* févr 2000;124(2):287-90.
29. Stadiotti I, Catto V, Casella M, Tondo C, Pompilio G, Sommariva E. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: the Guilty Party in Adipogenesis. *J Cardiovasc Transl Res.* déc 2017;10(5-6):446-54.
30. Fujita S, Terasaki F, Otsuka K, Katashima T, Kanzaki Y, Kawamura K, et al. Markedly increased intracellular lipid droplets and disruption of intercellular junctions in biopsied myocardium from a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels.* nov 2008;23(6):440-4.
31. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 1 avr 2010;31(7):806-14.
32. Elias Neto J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2018 [cité 20 déc 2020]; Disponible sur: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2019000100091](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000100091)
33. 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.
34. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 4 août 2015;132(5):441-53.
35. Wang M, Chen K, Chen X, Chen L, Song J, Hu S. Endomyocardial biopsy in differential diagnosis between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: an in vitro simulated study. *Cardiovasc Pathol.* mai 2018;34:15-21.
36. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* juill 2012;21(4):245-74.
37. Buja LM, Butany J, éditeurs. *Cardiovascular pathology.* 4. ed. Amsterdam: Elsevier; 2016. 814 p. (Expert consult).
38. Peretto G, Sala S, Della Bella P, Basso C, Cooper LT. Reply. *J Am Coll Cardiol.* juill 2020;76(1):126-8.
39. Bergmann O, Jovinge S. Isolation of Cardiomyocyte Nuclei from Post-mortem Tissue. *J Vis Exp.* 10 juill 2012;(65):4205.

40. Michaud K, Lesta MDM, Fellmann F, Mangin P. L'autopsie moléculaire de la mort subite cardiaque : de la salle d'autopsie au cabinet du praticien. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4.
41. Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudurehman A, Rizzo S, Frigo AC, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 30 mai 2008;29(22):2760-71.
42. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. juill 1996;132(1):203-6.
43. Fontaine G, Fontaliran F, Rosas Andrade F, Velasquez E, Tonet J, Jouven X, et al. The arrhythmogenic right ventricle. Dysplasia versus cardiomyopathy. *Heart Vessels*. oct 1995;10(5):227-35.
44. Frenoix FX, Franchet C. Correspondances en oncothéranostique. Vol. VIII-n°1. févr 2019;
45. Ahmed Y, Hussein RS, Basha TA, Khalifa AM, Ibrahim AS, Abdelmoaty AS, et al. Detecting liver fibrosis using a machine learning-based approach to the quantification of the heart-induced deformation in tagged MR images. *NMR Biomed*. janv 2020;33(1):e4215.
46. Forlano R, Mullish BH, Giannakeas N, Maurice JB, Angkathunyakul N, Lloyd J, et al. High-Throughput, Machine Learning-Based Quantification of Steatosis, Inflammation, Ballooning, and Fibrosis in Biopsies From Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. août 2020;18(9):2081-2090.e9.
47. Kullo IJ, Edwards WD, Seward JB. Right Ventricular Dysplasia: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. juin 1995;70(6):541-8.
48. Richardson GD. Simultaneous Assessment of Cardiomyocyte DNA Synthesis and Ploidy: A Method to Assist Quantification of Cardiomyocyte Regeneration and Turnover. *J Vis Exp*. 23 mai 2016;(111):53979.
49. Bergmann O, Zdunek S, Alkass K, Druid H, Bernard S, Frisén J. Identification of cardiomyocyte nuclei and assessment of ploidy for the analysis of cell turnover. *Exp Cell Res*. 15 janv 2011;317(2):188-94.
50. Yucel N, Axsom J, Yang Y, Li L, Rhoades JH, Arany Z. Cardiac endothelial cells maintain open chromatin and expression of cardiomyocyte myofibrillar genes. *eLife*. 14 déc 2020;9:e55730.
51. Wu SM, Chien KR, Mummery C. Origins and Fates of Cardiovascular Progenitor Cells. *Cell*. févr 2008;132(4):537-43.
52. Bergmann O, Jovinge S. Cardiac regeneration in vivo: Mending the heart from within? *Stem Cell Res*. nov 2014;13(3):523-31.
53. Cai C-L, Molkenstin JD. The Elusive Progenitor Cell in Cardiac Regeneration: Slip Slidin' Away. *Circ Res*. 20 janv 2017;120(2):400-6.

54. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for Cardiomyocyte Renewal in Humans. *Science*. 3 avr 2009;324(5923):98-102.
55. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. mars 2008;1778(3):572-87.
56. Garrod D. Desmosomes In Vivo. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:1-17.
57. Lodder EM, Rizzo S. Mouse Models in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Front Physiol* [Internet]. 2012 [cité 27 mars 2021];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2012.00221/abstract>
58. Joe AWB, Yi L, Natarajan A, Le Grand F, So L, Wang J, et al. Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol*. févr 2010;12(2):153-63.
59. Michela P, Velia V, Aldo P, Ada P. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol*. déc 2015;768:71-6.
60. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A New Diagnostic Test for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 12 mars 2009;360(11):1075-84.
61. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 12 déc 2007;29(2):270-6.
62. Mitrut R, Stepan AE, Pirici D. Histopathological Aspects of the Myocardium in Dilated Cardiomyopathy. *Curr Health Sci J*. sept 2018;44(3):243-9.
63. Aguilera Tapia B, Suárez Mier MP. Post-mortem diagnoses of structural cardiopathies. *Span J Leg Med*. janv 2018;44(1):22-31.
64. Varnava AM, Elliott. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 1 nov 2000;84(5):476-82.
65. Richard P, Ader F, Charron P. Génétique des cardiomyopathies héréditaires. *EMC - Cardiologie*2018;13(3):1-19[Article 11-023-B-20].

## **ANNEXES :**

### **Annexe 1 : Rappels de la classification des cardiomyopathies**

#### - Les cardiomyopathies dilatées :

Cardiomyopathies peu fréquentes, dont la prévalence est évaluée à 1/2500 habitants(10, 65). Elles sont définies par la Société Cardiaque Européenne (SCE) comme une dilatation du VG, ou des deux ventricules, associée à une dysfonction systolique (traduit par une fonction d'éjection systolique (FeVG) < 45%) en l'absence de conditions anormales de charge (hypertension artérielle, valvulopathies) ou de maladie coronarienne pouvant être à l'origine de la dysfonction systolique. Elles sont caractérisées par une dilatation des cavités cardiaques, avec notamment une dilatation du VG supérieure à 117% de la valeur corrigée pour l'âge et la surface corporelle (critère échographique), alors que les parois musculaires myocardiques restent d'épaisseur approximativement normale avec des degrés variables de fibrose. A l'heure actuelle elle constitue l'une des principales causes d'insuffisance cardiaque avec une mortalité à 5 ans de 30-50% et est la première cause de transplantation cardiaque.

Elles sont majoritairement de forme acquise, secondaires à des causes infectieuses (myocardites virales, bactériennes, parasitaire), auto-immunes et inflammatoires (Lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose), toxiques (alcool, amphétamines, cocaïne...), médicamenteuses (anticancéreux), endocriniennes (hypo ou hyperthyroïdie, maladie de Cushing ou Addison, phéochromocytome) responsables de tachycardies prolongées et les antécédents de myocardites du péripartum.

Il existe également des formes familiales. Elles représentent environ 35 à 40% des cas de CMD et se présentent principalement sous un mode autosomique dominant. Il existe également des formes autosomiques récessives, récessives liées à l'X et mitochondriales. Une 50ène de gènes codant principalement pour des protéines du sarcomère, des canaux ioniques ou du cytosquelette sont incriminés. Dans environ 20% à 25% des cas, il s'agit d'une mutation du gène TTN codant pour la titine, protéine géante responsable de la rigidité du sarcomère(8,61).

## D'un point de vu anatomopathologique

**Macroscopiquement** (7) on observe le plus souvent un cœur augmenté de taille, de forme modifiée et de poids augmenté (> 500g). Il présente une forme plutôt sphérique et un apex difficile à identifier.

A la coupe, on observe une dilatation touchant le plus souvent les 4 cavités, avec un diamètre de la cavité ventriculaire gauche est > 4 cm. La paroi myocardique d'épaisseur respectée.

Des remaniements fibreux transmuraux peuvent être visibles à l'œil nu, notamment au niveau de l'apex (Photo 22).

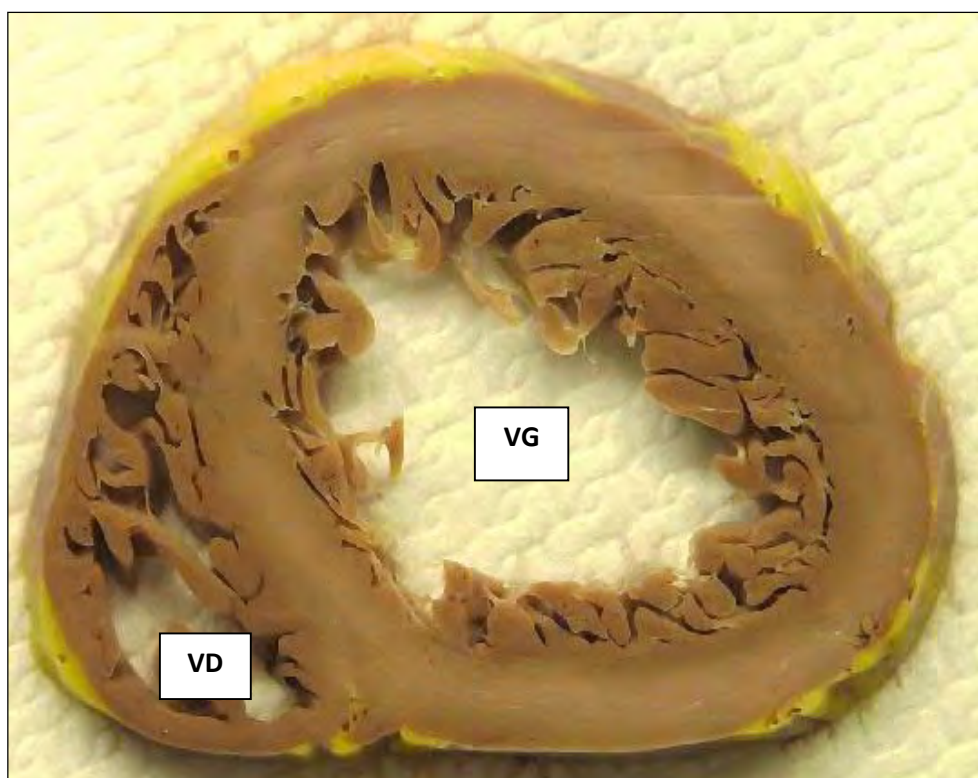


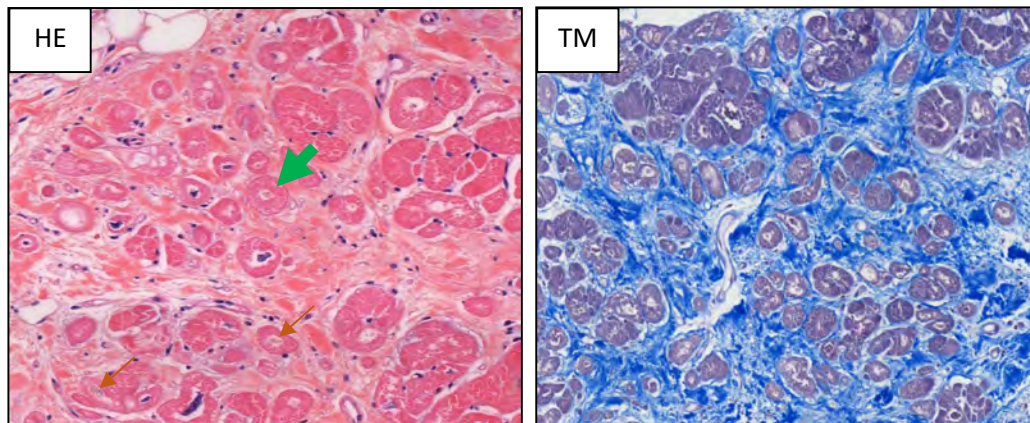
Photo 22 : Coupe transversale passant par les deux ventricules d'un cœur explanté.

On observe des cavités ventriculaires dilatées et des parois d'épaisseur normale.



**Microscopiquement** (62) on observe des signes histologiques peu spécifiques, communs aux cardiopathies terminales. Les cardiomyocytes sont le plus souvent atrophiques, mais peuvent être également hypertrophiques ou de taille normale. Il existe un pléomorphisme nucléaire et cytoplasmique. Ce dernier peut se caractériser par la présence de vacuoles de dégénérescence intra-cytoplasmiques, ou par une accumulation de pigments de lipofuscine (Photo 21) ou de mucine.

Il s'associe le plus souvent une fibrose interstitielle diffuse non systématisée (Photo 23).



**Photo 23 : Coupe histologique d'une CMD.**

HE : On observe une hétérogénéité de taille avec atrophie myocytaire, un pléomorphisme nucléaire et des pigments de lipofuscine (flèche verte)

TM : Présence d'une fibrose interstitielle diffuse qui dissocie les cardiomyocytes.

### - Les cardiomyopathies hypertrophiques :

Cardiomyopathie fréquente dont la prévalence est estimée à 1/500 dans la population générale(61).

Elles se caractérisent par une hypertrophie myocardique ventriculaire gauche, généralement asymétrique, localisée le plus souvent au niveau du septum, en absence de causes apparentes comme d'une hypertension artérielle ou d'une sténose aortique. Elle se définit par une épaisseur supérieure ou égale à 15 mm sur un ou plusieurs segments du VG.

Elles sont majoritairement d'origine génétique(10) (environ 55% de formes familiales) sur un mode de transmission autosomique dominante, même s'il existe de rares formes récessives de décrites. Dans environ 50% des cas elles concernent des gènes codant pour les protéines du sarcomère. Une quinzaine sont identifiés. On parle alors de **CMH « sarcomérique »**, même si on sait qu'il existe quelques mutations au niveau de gène codant pour des protéines non sarcomériques. Les plus fréquents sont les gènes MYBPC3 et MYH7 codant respectivement pour la protéine C cardiaque et la protéine de la chaîne lourde bêta de la myosine (MYH7).

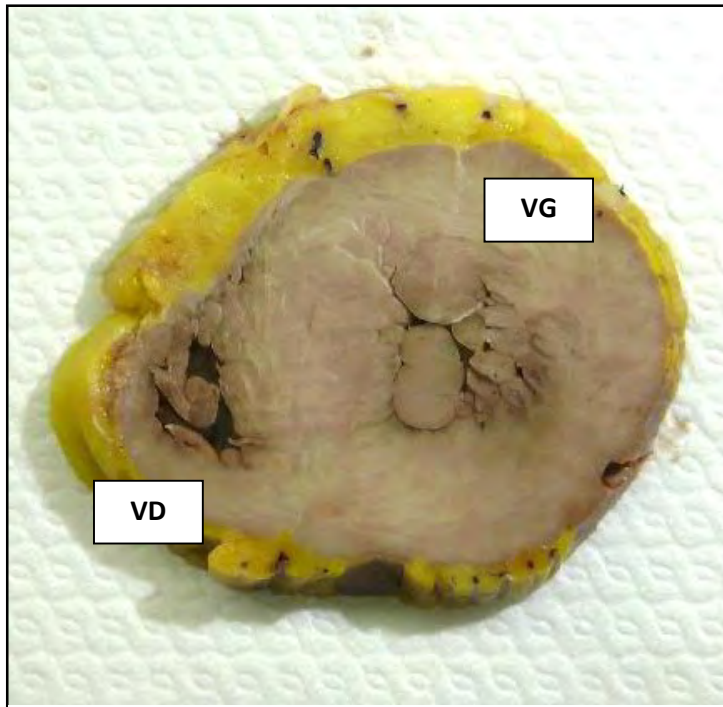
Il existe également des **CMH d'origine génétique mais « non sarcomérique »** secondaire à des pathologies génétiques comme la maladie de surcharge de type glycoséoses avec syndrome PRKAG2, la maladie de Fabry ou l'amylose cardiaque à transthyrétine.

### D'un point de vu anatomopathologique

**Macroscopiquement** on observe un cœur de taille conservée, aux cavités ventriculaires dilatées, ou non. Il présente une paroi myocardique augmenté de taille, hypertrophique, le plus souvent de manière zonale et asymétrique. Elle mesure au moins 15 mm d'épaisseur. Le septum est le plus souvent atteint et est généralement le site où l'hypertrophie est maximale.

Des remaniements fibreux sont parfois visibles à l'œil nu. (63)

Des anomalies de la morphologie de la valve mitrale (secondaire à une hypertrophie des piliers et à un mauvais positionnement de ces derniers dans la cavité ventriculaire) et des lésions au niveau des artères coronaires sub-épicaudiques (athérosclérose) sont fréquemment associées.



**Photo 24 : Coupe transversale passant par les cavités ventriculaires d'une CMH.**

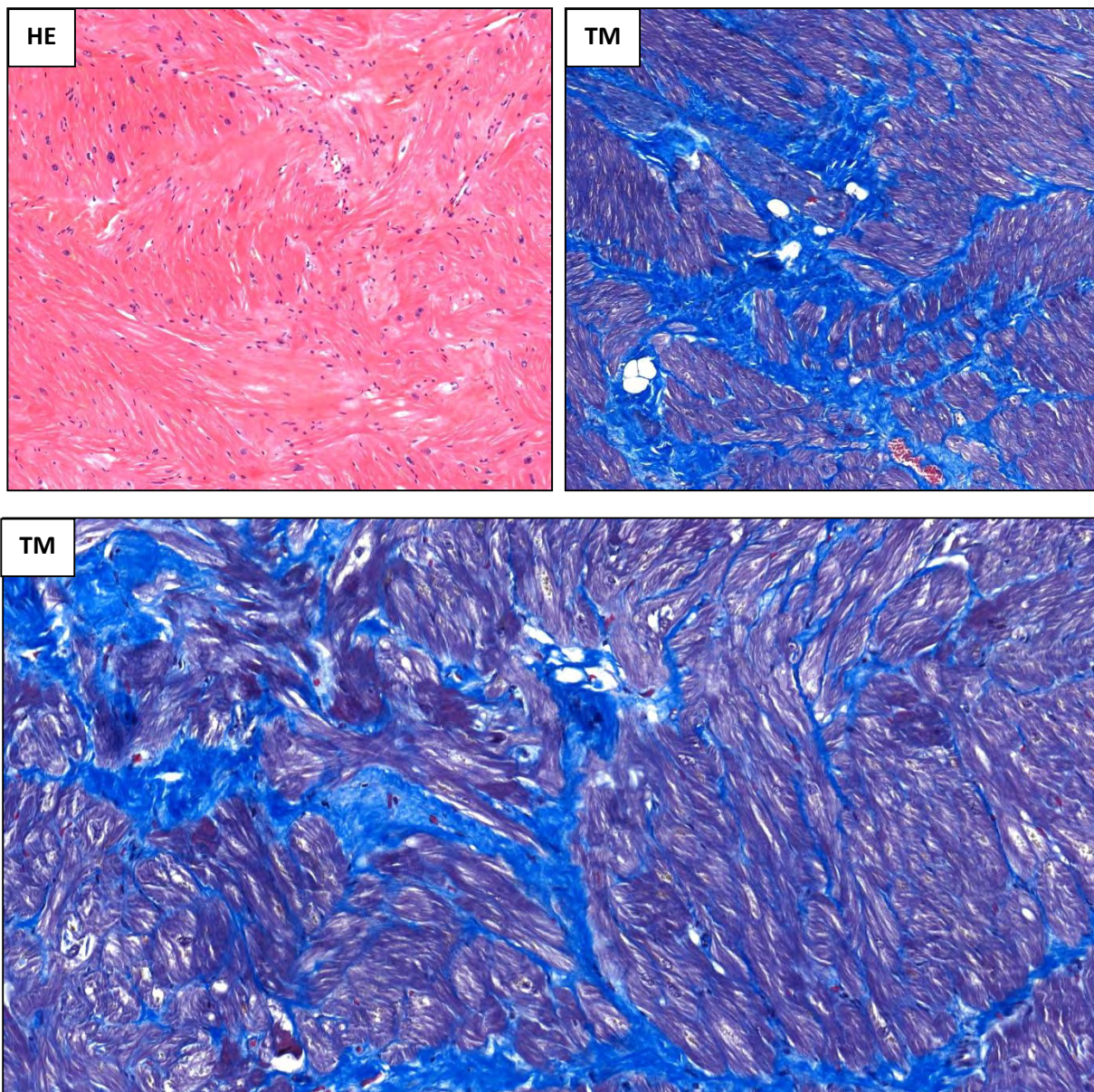
On observe une hypertrophie septale et du myocarde ventriculaire



**Microscopiquement**, on observe une désorganisation architecturale des fibres musculaires avec une perte de leur alignement normal. Elles sont soit agencées obliquement ou perpendiculairement les unes par rapport aux autres.

Les cardiomyocytes peuvent adopter des formes particulières avec notamment des aspects ramifiés en Y (Photo 25).

Il s'y associe des remaniements fibreux interstitiels plus ou moins étendus, voir des territoires entièrement déshabités par les cardiomyocytes et remplacés par de la de fibrose (64).



**Photo 25 : Lames histologiques d'une CMH.**

On observe un myocarde désorganisé, remanié par de la fibrose, avec des myocytes en Y.

### - Les cardiomyopathies restrictives :

Il s'agit des cardiomyopathies les plus rares. Leur prévalence étant estimée à 0,003% (10) et représentent moins de 5% de toutes les types de cardiomyopathies. Elles résultent de l'augmentation de la rigidité de la paroi myocardique sans augmentation de son épaisseur ni dilatation des cavités ventriculaires associée. Il en résulte une altération du remplissage ventriculaire avec dysfonction diastolique par réduction du volume télédiastolique de 1 ou des 2 ventricules. La fonction systolique est préservée au moins dans les premières années d'évolution de la maladie.

Elles sont très majoritairement d'origine acquise et sont secondaires à deux principaux mécanismes. Le premier est le remplacement du myocarde par du tissu cicatriciel (CMR post-radiothérapie). Le second correspond à une infiltration ou une accumulation anormale de substance dans le tissu myocardique. Les causes les plus connues sont notamment l'hémochromatose (par accumulation de fer), l'amylose cardiaque (par accumulation de protéines amyloïdes), le syndrome d'hyperéosinophilie (par infiltration de polynucléaires éosinophiles) et la sarcoïdose (par infiltration granulomateuse).

Les formes génétiques sont minoritaires, de transmission autosomique dominante principalement, impliquant des gènes codant pour les protéines du sarcomère. Il existe également des formes qui ont une transmission autosomique récessive comme dans l'hémochromatose et de rares cas de transmissions récessives liées à l'X.

### **D'un point de vu anatomopathologique**

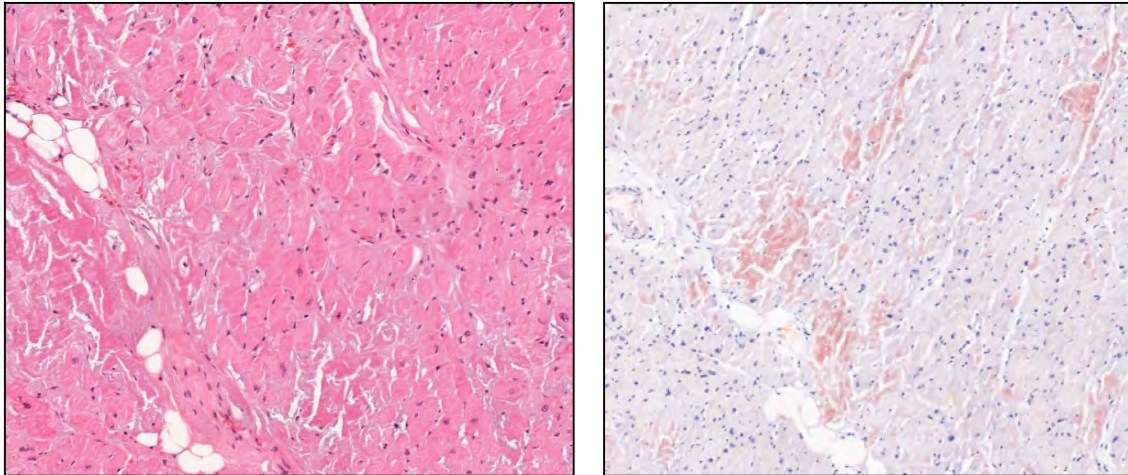
Les aspects macroscopiques et microscopiques vont dépendre de l'étiologie de la cardiomyopathie restrictive. Pour exemple, voici cas d'amylose cardiaque et un cas d'hémochromatose(37).



### **Pour les amyloses cardiaques :**

Macroscopiquement on observe le plus souvent un cœur de couleur beige ayant une consistance ferme « caoutchouteuse ». La topographie de l'infiltration amyloïde est hétérogène, dépendant de son type.

Microscopiquement observe des dépôts éosinophiles homogènes amorphes extracellulaires interstitiels congophiles avec une biréfringence jaune/verte en lumière polarisée.

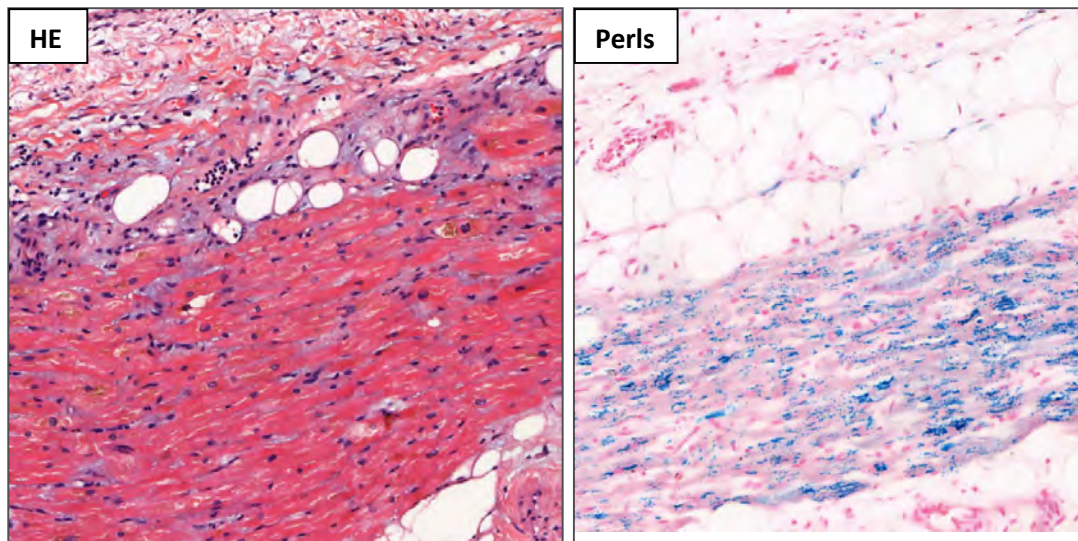


**Photo 26 : Lames histologiques d'une amylose cardiaque.**

On observe en coloration standard quelques dépôts amorphes extracellulaires, éosinophiles, mieux visibles sur la coloration du Rouge Congo (RC).

### **Pour l'hémochromatose :**

Macroscopiquement on observe un VG de couleur « rouille ». Microscopiquement, cela se traduit par la présence de granulations brunâtres intracardiomyocytaires correspondant à des dépôts ferriques.



**Photos 27 : Lames histologiques d'une hémochromatose cardiaque.**

On observe des dépôts ferriques intramyocytaires de couleur brunâtre en HE et bleue avec le Perls.

- Les cardiomyopathies non classifiées :

Elles représentent une minorité de cardiomyopathies. On citera brièvement comme exemple, la non-compaction du ventricule gauche et le syndrome de Tako tsubo(10).

**La non compaction du ventricule gauche** a été intégré aux cardiomyopathies en 2006 et est définie par la présence de trabéculations excessives au niveau de l'apex ventriculaire gauche. Il s'agit d'une cause rare de cardiomyopathies (représentant entre 0,014% et 1,26% des cardiomyopathies de l'adulte) d'origine supposée malformative, touchant préférentiellement les sujets jeunes avec une prédominance masculine. Elle possède une symptomatologie hétérogène allant de l'absence de symptômes jusqu'au développement d'une insuffisance cardiaque.

Il s'agit d'une maladie héréditaire, de formes autosomiques dominantes dans la majorité des cas, fréquemment associée à d'autres maladies cardiaques congénitales et maladies neuromusculaires. Les gènes concernés sont le plus souvent ceux codant pour les protéines du sarcomère, comme notamment MYH7.



**Photo 28 : Coupe transversale passant par les cavités ventriculaires montrant une trabéculatation accentuée droite et gauche**



### **D'un point de vu anatomopathologique**(37)

Macroscopiquement les cavités ventriculaires apparaissent dilatées et présentent une nette accentuation de leurs trabéculations, principalement à gauche.

Microscopiquement cela se traduit par la présence d'une fibrose de remplacement associée à des cardiomyocytes dystrophiques.

**La cardiomyopathie Tako-Tsubo** est une insuffisance cardiaque aigue qui mime un infarctus aigu du myocarde et se caractérise par des symptômes ischémiques sans occlusion coronarienne associée. Elle touche le plus souvent la femme ménopausée âgée de 55 à 75 ans avec une faible incidence de 1/36000 dans la population générale. Elle est typiquement provoquée par un stress physique ou émotionnel intense.

## Annexe 2 : Tableau récapitulatif des données cliniques et para cliniques des treize patients suspects de CAVD et des trois patients dont le diagnostic fut avéré après autopsie

N° cas	Sexe	Age au diagnostic (ans)	Histoire de la maladie	Histoire Familiale	Pratique d'une activité sportive	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	ECG	ECG à l'effort	HolterECG	ECG à haute amplification	Test à l'isoprénaline	ETT	IRM	Scintigraphie ou Angiographie VD	Génotypage	Critères majeur et mineur selon la Task Force (M/m)
1	H	49	Choc cardiogénique sur orage rythmique	CMH sarcomérique familiale	-	24.8	TV soutenue	-	-	-	-	-Dilatation du VD + -FEVD normale évocateur d'une CAVD	-	-	MYH7	0/2
2	H	66	Malaises à l'effort	Coronaropathie	Oui	23.3	Brady-cardie	ESV avec retard gauche	ESV	Positif (3/3)	Positif (TVNS retard gauche)	-Dilatation VD légère + -légers troubles de la cinétique segmentaire	Pas de critère de CAVD	AngioVD Pas de critère de CAVD	Non	0/2
3	H	53	Malaises à répétition	ESV (frères)	-	22.2	RAS	ESV	ESV isolées	Positif (2/3)	Négatif	Pas de critère de CAVD	Pas de critère de CAVD	Scinti Pas de critère de CAVD	Non	0/0

Cas	Critères cliniques						Critères rythmiques					Critères morphologiques			Mut	Score
4	H	45	Syncope à l'effort avec troubles du rythme ventriculaire	Aucun	Oui	24.9	FA + ESV	TVNS avec retard droit	ESV	Négatif	Positif	Cavités droites dilatées	-Dilatation des cavités droites -VTD = 106 et 55 ml/m <sup>2</sup>	<b>Scinti</b> Troubles de la repolarisation de la paroi post-latérale du VD  <b>AngioVD</b> Pas de critère de CAVD	Non	0/1
5	H	43	TV asymptomatique à l'effort	IDM (père)	Oui	32	Hémibloc antérosup gauche	Salve ventriculaire	Hémibloc antérosup gauche + ESV monomorphes (8000/24h)	Négatif (0/3)	Positif ESV retard G + salve ventriculaire	Pas de critère de CAVD	Pas de critère de CAVD	<b>Scinti</b> Discrète dilatation du VD avec hypo-kinésie  <b>AngioVD</b> Pas de critère de CAVD	DES	1/0
6	H	38	Arrêt cardio respiratoire avec asystolie au cours d'un effort	-	Oui	24.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NE
7	F	23	Mort subite inaugurale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NE
8	H	63	TV soutenue à l'effort	Mort subite > 35 ans (oncle)	Oui	23	onde T neg (V1 à V4) + BBD complet	RAS	-	Positif (3/3)	Positif	Pas de critère de CAVD	-Élévation des VTD VD normalisées à 107ml/m <sup>2</sup>  -absence dysfonction du VD  -absence d'anomalie de la cinétique segmentaire	<b>Scinti</b> VD dilaté + altération modérée de sa cinétique	Non	0/3

Cas	Critères cliniques						Critères rythmiques					Critères morphologiques			Mut	Score
9	F	52	ESV d'allure infundibulaire	-	Non	36,7	ESV + ondes T neg (V1 à V2) + BBD complet	RAS	ESV mono-morphes (770/24h)	Positif (1/3)	Positif	-zone dyskinétique de la paroi ant de l'infundibulum pulmonaire -dilatation de l'infundibulum à 36 mm	-zone dyskinétique de la paroi ant de l'infundibulum pulmonaire -FEVD < 40%	Scinti dilatation ventriculaire droite	Non	1/2
10	H	49	TV à l'effort	-	Oui	22,5	BBD atypique + onde epsilon	ESV		Positif (3/3)	Positif	-Dilatation majeure du VD -anévrisme de l'apex du VD	-aspect de CAVD avec atteinte du VG	Scinti Aspect évocateur de CAVD AngioVD : akinésie basale et de la chambre de chasse VD + dyskinésie ant	PKP2	3/0
11	H	39	Arythmie de découverte fortuite	-	Oui	24	RAS	ESV avec retard gauche	ESV (157/24h)	Négatif (0/3)	Négatif	Pas de critère de CAVD	Pas de critère de CAVD	Scinti Anomalie de la dépolarisation désynchronisée au niveau de la paroi inféro-latérale basale du VD AngioVD Pas de critère de CAVD	DSG2	0/0
12	F	41	Palpitations à l'effort	-	Non	-	TV de retard gauche	RAS	ESV (214/24h)	Négatif	Négatif	Pas de critère de CAVD	-	Scinti Pas de critère de CAVD AngioVD Pas de critère de CAVD	Fait en 2013	1/0

Cas	Critères cliniques						Critères rythmiques					Critères morphologiques			Mut	Score
	H	37	DT	Mort subite < 35 ans (oncle)	Oui	-	QRS augmenté + onde T neg (V1 à V4)	-	ESV (700/24h) + ESA	Négatif (0/3)	Positif	-VD dilaté - zones dyskinétiques multiples	-Dyskinésie apicale VD -épaississement de la paroi inférieure, sans dilatation majeure	AngioVD anormale		
13	H	37	DT	Mort subite < 35 ans (oncle)	Oui	-	QRS augmenté + onde T neg (V1 à V4)	-	ESV (700/24h) + ESA	Négatif (0/3)	Positif	-VD dilaté - zones dyskinétiques multiples	-Dyskinésie apicale VD -épaississement de la paroi inférieure, sans dilatation majeure	AngioVD anormale	PKP2	0/3
14	H	60	DT avec TV	-	Non	26.8	TV soutenue avec retard gauche	-	-	Positif (2/3)	Positif	Pas de critère de CAVD	-déformation anévrysmale du VD - dyskinésie, amincissement de la paroi myocardique du VD -FeVD conservée	AngioVD : zone de retard de phase au niveau de l'infundibulum pulmonaire	DSG2	2/1
15	F	70	ESV	CAVD confirmée chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré (fils) + Mort subite > 35 ans (père)	Non	-	BBD incomplet + onde epsilon + ESV	ESV retard gauche	RAS	Positif	Négatif	- Aspect dyskinétique de la paroi libre VD - discrète altération de la FEVD mesurée à 45%	Hypokinésie modérée de la paroi latérale du VD	Scinti : dyskinésie de la paroi latérale VD mais sans augmentation des volumes ni altération des FE VD  AngioVD : Normale	PKP2	2/1
16	F	27	Mort subite inaugurale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NE

**Tableau ...** : Récapitulatif des données cliniques et paracliniques des treize patients suspects de CAVD et des trois patients de CAVD découvertes sur mort inaugurales avec estimation du score diagnostic selon les critères proposés par la Task Force.

**Légende** : Encadrés orange = critère majeur, encadrés bleu = critère mineur (Deux encadrés peuvent définir le même critère majeur ou mineur) ; **BBD** = Bloc de branche droit ; **BBG** = Bloc de branche gauche ; **ESV** = Extrasystoles supra-ventriculaire ; **NE** = Non évaluable ; **TV** = Tachycardie ventriculaire ; **VTD** = Volume télé-diastolique

**CARDIOMYOPATHIE ARYTHMOGENE DU VENTRICULE DROIT ET  
EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE.  
EVALUATION DES CRITERES MORPHOLOGIQUES ET RECHERCHE  
DE NOUVEAUX MARQUEURS DIAGNOSTIQUES**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) est une cardiomyopathie congénitale rare, présentant un risque élevé de mort subite par arythmie, principalement chez le jeune athlète. Son diagnostic est complexe, reposant sur un faisceau d'arguments nécessitant une prise en charge multidisciplinaire incluant parfois un examen anatomopathologique. Cependant, son analyse est souvent peu contributive. Notre objectif était donc de trouver de nouveaux critères histologiques applicables en routine à visée diagnostique. Dans plusieurs cas de CAVD, nous avons observé une expression de PCM-1 par les adipocytes, rendant alors l'hypothèse d'une transdifférenciation de la voie cardiomyocytaire en adipocyte plausible. D'autres études, notamment in vitro, devront être réalisées afin de prouver la potentielle pertinence diagnostique de ce marqueur.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and anatomopathological examination. Evaluation of morphological criteria and search for new diagnostic markers

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, anatomopathologie, biopsie, morphologie, critères diagnostics, Task Force, PCM-1, transdifférenciation

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Audrey DELAS