

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER**  
**FACULTÉ DE MEDECINE**

---

Année 2024

2024 TOU3 1681

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

Présentée et soutenue publiquement par

**FOLTRAN Déborah**

Le 25/10/2024

**DESCRIPTION PHENOTYPIQUE, HISTOIRE NATURELLE ET**  
**FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA CARDIOMYOPATHIE**  
**ARYTHMOGENE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE VARIANTS**  
**DSG2 : DONNEES DE LA COHORTE FRANCAISE CARDIOGEN.**

Directrice de thèse : Pr GANDJBAKHCH Estelle

**JURY :**

**Monsieur le Professeur MAURY Jean Philippe : Président**

**Madame le Professeur GANDJBAKHCH Estelle : Directrice de thèse**

**Monsieur le Professeur LAIREZ Olivier : Assesseur**

**Madame le Docteur ROLLIN Anne : Assesseur**

**Monsieur le Docteur BADENCO Nicolas : Assesseur**



**FACULTÉ DE SANTÉ**
  
**Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical**
  
**Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS**

**Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine**
  
**2023-2024**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADDUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRNET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALEGAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoinette	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONNEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BCSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BCUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BCUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BRCS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIERET Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Mane-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDISUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

**Professeurs d'Mérites**

Professeur BUJAN Louis  
 Professeur CARON Philippe  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur LANG Thierry

Professeur LAROCHE Michel  
 Professeur LAUQUE Dominique  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MARCHOU Bruno  
 Professeur MESTHE Pierre

Professeur MONTASTRUC Jean-Louis  
 Professeur PARINI Angelo  
 Professeur PERRET Bertrand  
 Professeur ROQUES LATRILLE Christian  
 Professeur SERRE Guy

Professeur SIZUN Jacques  
 Professeur VIRENQUE Christian  
 Professeur VINEL Jean-Pierre

Mise à jour le 14/05/2024

**FACULTÉ DE SANTÉ**  
**Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAVALD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHÉIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovasculaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANÈS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**FACULTÉ DE SANTÉ**  
**Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical**

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
	<b>Professeurs Associés de Médecine Générale</b>
	M. ABITTEBOUL Yves
	M. BIREBENT Jordan
	M. BOYER Pierre
	Mme FREYENS Anne
	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
	Mme LATROUS Leila
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	M. STILLMUNKES André
	<b>Professeurs Associés Honoraires</b>
	Mme MALAUAUD Sandra
	Mme PAVY LE TRAON Anne
	M. SIBAUD Vincent
	Mme WOISARD Virginie

## **REMERCIEMENTS**

A mon jury.

**À Monsieur le Professeur MAURY Philippe, mon président du jury**, je te remercie de présider ce jury et de juger mon travail aujourd'hui. Merci de m'avoir transmis une partie de ta passion débordante pour la rythmologie et le travail universitaire. Travailler avec toi est une chance. J'ai hâte de revenir dans le service.

**À Madame le Professeur GANDJBAKHCH Estelle, ma directrice de thèse**, tu me fais l'honneur de m'avoir confié ce beau travail et de pouvoir venir me juger aujourd'hui. Merci pour ta simplicité et ta disponibilité tout au long de ce travail. Le passage dans le service de rythmologie de la Pitié a été une des expériences les plus enrichissantes qui m'a été donnée de vivre sur le plan professionnel. Je suis enjouée à l'idée de poursuivre le travail ensemble au travers de l'année de recherche à venir.

**À Madame le Docteur ROLLIN Anne**, merci d'avoir accepté de venir juger ce travail. Travailler avec toi est un bonheur. Merci pour l'aide et la pédagogie que tu m'as apporté tout au long de ces 6 mois dans le service. J'ai une profonde admiration pour le médecin que tu es, tu as été une profonde source d'inspiration. J'ai hâte de travailler avec toi pendant mon *docteur junior*.

**À Monsieur le Docteur BADENCO Nicolas**, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. J'ai eu la chance de pouvoir travailler avec toi pendant ces 6 mois à Paris. Tu es un médecin et un chef exceptionnel. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance constante. T'avoir au sein de mon jury aujourd'hui compte énormément pour moi.

**À Monsieur le Professeur LAIREZ Olivier**, merci d'avoir accepté de venir juger ce travail. Merci pour tes conseils avisés et ton expertise au fur et à mesure de mon internat. Je suis reconnaissante pour le temps et l'attention que tu as consacré à l'évaluation de mon travail et aux corrections que tu y as apportées.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

# SOMMAIRE

SIGLES ET ABREVIATIONS .....	11
INTRODUCTION .....	14
I. Rappel de physiologie cellulaire : jonctions intercellulaires .....	14
II. Génétique .....	15
A. Le génome humain et formation des protéines .....	15
B. Maladie génétique, mode de transmissions, définitions des cas index et apparentés.....	16
C. Les différents types de variants .....	17
D. Stratégie d'analyse moléculaire.....	18
E. Interprétations des variants génétiques.....	20
III. Les cardiomyopathies .....	21
A. Généralités .....	21
B. Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit anciennement dysplasie arythmogène du ventricule droit.....	23
IV. Lien avec les myocardites aiguës ? .....	62
V. Objectif de la thèse.....	64
MATERIELS ET METHODES .....	65
RESULTATS.....	70
I. Diagramme de flux (ou <i>flow chart</i> ).....	70
II. Description de la population à l'inclusion.....	70
III. Description des patients en fonction de la classe de pathogénicité des variants <i>DSG2</i> .....	77
IV. Description des patients en fonction de la zygote (hétérozygote vs homozygote / hétérozygote composite) .....	82
V. Description de la population pédiatrique.....	88
VI. Évènements au cours du suivi et depuis la naissance .....	93
VII. Analyse de survie de Kaplan Meir et régression de Log Rank et Cox : critère composite d'insuffisance cardiaque terminale.....	94
A. SUIVI A PARTIR DU DIAGNOSTIC.....	94
B. SUIVI A PARTIR DE LA NAISSANCE. ....	96
C. ANALYSE EN SOUS GROUPE : ACMG 3 contre 4/5.....	97
D. ANALYSE EN SOUS GROUPE : FAUX SENS contre TRONQUANT.....	98

E.	ANALYSE EN SOUS GROUPE : HOMOZYGOTE/HETEROZYGOTE COMPOSITE contre HETEROZYGOTE.....	99
VIII.	Analyse de survie de Kaplan Meir et régression de Log Rank et Cox : critère composite d'arythmie soutenue .....	100
A.	SUIVI A PARTIR DU DIAGNOSTIC.....	100
B.	SUIVI A PARTIR DE LA NAISSANCE .....	102
C.	ANALYSE EN SOUS GROUPE : ACMG 3 contre 4/5.....	103
D.	ANALYSE EN SOUS GROUPE : FAUX SENS contre TRONQUANT.....	104
E.	ANALYSE EN SOUS GROUPE : HOMOZYGOTE/HETEROZYGOTE COMPOSITE contre HETEROZYGOTE.....	105
	DISCUSSION .....	106
	CONCLUSION .....	112
	REFERENCES .....	113
	ANNEXES.....	117



## **SIGLES ET ABREVIATIONS**

**DAVD** : dysplasie arythmogène du ventricule droit

**CA** : cardiomyopathie arythmogène

**CAVD** : cardiomyopathie arythmogène ventricule droit

**CAVG** : cardiomyopathie arythmogène ventricule gauche

**TFC** : critère *task force*

**P / PP** : pathogène / probablement pathogène

**VD** : ventricule droit

**FRVD** : fraction de raccourcissement du ventricule droit

**FEVD** : fraction d'éjection du ventricule droit

**VG** : ventricule gauche

**FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche

**ECG** : électrocardiogramme

**ETT** : échocardiographie transthoracique

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**RT** : rehaussement tardif

**TDM** : tomodensitométrie

**IC** : insuffisance cardiaque

**PTV** : potentiels ventriculaires tardif

**SVP** : stimulation ventriculaire programmée

**DAI** : défibrillateur automatique implantable

**ESV** : extrasystole ventriculaire

**TV(NS)** : tachycardie ventriculaire (non soutenue)

**TSV** : tachycardie supra ventriculaire

**FV** : fibrillation ventriculaire

**BBD / G** : bloc de branche droit / gauche

**BAV** : bloc atrio-ventriculaire

**PKP2** : plakophiline 2

**DSP** : desmoplakine

**DSG2** : desmogléine 2

**DSC2** : desmocolline 2

**JUP** : plakoglobine

**DES** : desmine

**TMEM 43** : transmembrane protein 43

**LMNA** : lamine

**PLN** : phospholamban

**IF** : filaments intermédiaires

**Ca<sup>2+</sup>** : ions calcium

**Cx43** : connexine 43

**ADN** : acide désoxiribo-nucléique

**mARN** : acide ribonucléique messenger

**TGF-β1** : transforming growth factor β1

**MAF** : fréquence d'allèle mineur

**VSI** : variant de signification indéterminée

**NGS** : séquençage nouvelle génération

**CMD** : cardiomyopathie dilatée

**VPN** : valeur prédictive négative

**ESC** : european society of cardiology

**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion

**ARA II** : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

**ARM** : antagoniste des récepteurs des minéralo-corticoïdes

**ARNi** : inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine

**iSGLT2** : inhibiteur de SGLT2

# INTRODUCTION

## I. Rappel de physiologie cellulaire : jonctions intercellulaires

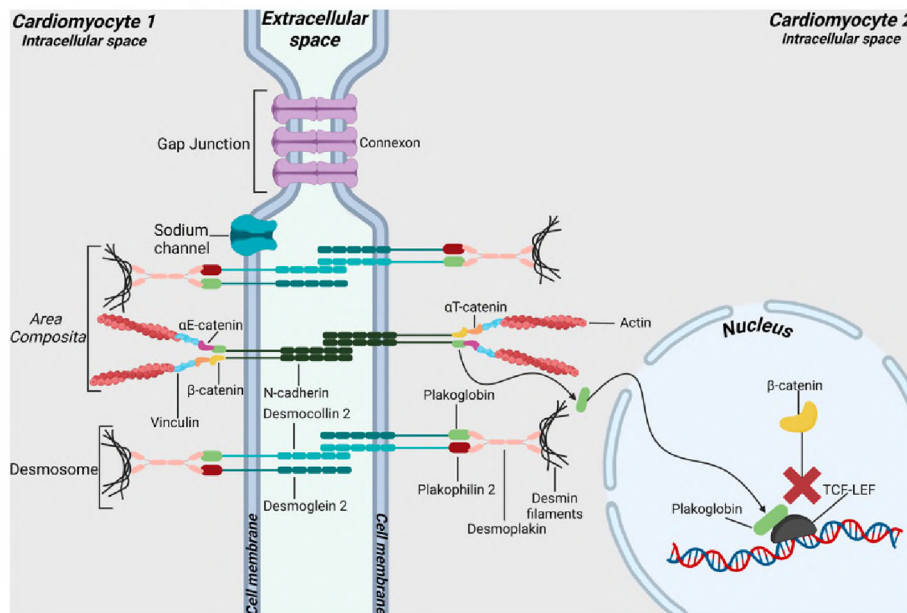


Schéma 1 : schéma d'un desmosome au sein de l'Area Composita (Vencato, S et al., 2024)

Le tissu cardiaque est une architecture tridimensionnelle constituée de cellules cardiaques (myocytes) associées à des cellules endothéliales, des fibroblastes, ainsi que des cellules musculaires lisses vasculaires qui s'organisent sous forme de fibres musculaires striées.

Les myocytes sont reliés entre eux par différentes structures sous forme d'un complexe multiprotéique (également appelé disque intercalaire ou disque de jonction<sup>1</sup>) permettant d'assurer une cohésion électrique, mécanique et métabolique intercellulaire puis cardiaque<sup>2,3,4,5</sup>. Elle est composée de :

- Structures adhésives : jonctions serrées, jonctions adhérentes, desmosomes assurant une cohésion mécanique sous forme d'unité contractile,
- Structures perméables : canaux ioniques et gap junctions assurant une cohésion électrique permettant le passages des ions et des petites molécules entre les cellules.<sup>6,7</sup>

Le desmosome est une entité formée de plusieurs protéines permettant de réaliser une adhésion mécanique entre les cellules. Elle est composée des cadhérines (desmogléine,

desmocolline), des protéines armadillos (plakoglobine, plakophiline) et des plakines ; le tout relié aux filaments intermédiaires. Les différentes protéines qui constituent le desmosome sont différentes en fonction du type cellulaire (épithélium, muscle cardiaque...) ce qui confère aux différents tissus des propriétés particulières.<sup>6,5</sup> Au niveau cardiaque, les desmosomes présentent peu d'isoformes protéiques (à la différence du tissu cutané) : desmogléine 2 (DSG2), desmocolline 2 (DSC2), plakophilin 2 (PKP2), plakoglobine (Pg), desmoplakine (DSP) et les filaments intermédiaires (IF).<sup>6,4,1</sup>

Les gap junctions sont des structures perméables permettant le passage des petites molécules entre les cellules. Elles sont formées de 6 protéines transmembranaires appelées connexines 43 (Cx43).<sup>93</sup>

Les jonctions adhérentes sont des structures transmembranaires interagissant avec les cellules voisines à l'aide de la N-cadherin, p120 et  $\beta$ -catenin et s'ancrant en intracellulaire sur les filaments d'actine via la vinculin, l' $\alpha$ E-catenin, et  $\alpha$ T-catenin permettant une transmission de la contractilité entre les cellules.<sup>93</sup>

On voit apparaître depuis 2006 la notion d' « *Aera Composita* » considérée comme une unité qui comprend les desmosomes cardiaques et les jonctions adhérentes permettant la stabilisation des *gap junctions* (formé de plusieurs connexine 43).<sup>6</sup>

## II. Génétique

### A. ***Le génome humain et formation des protéines***

Le génome moléculaire est réparti sous 2 formes dans les cellules eucaryotes<sup>8</sup> :

- **L'ADN mitochondrial** : circulaire, 16 kb, composé de 37 gènes sans introns, avec une hérédité maternelle exclusive.
- **L'ADN nucléaire** : sous la forme de 23 paires de chromosomes (22 autosomes, 1 sexuelle), 3 Gb, composé de plus de 20 000 gènes sous la forme d'introns et exons. Chaque chromosome correspond à une séquence d'ADN (acide désoxiribonucléique), elles-mêmes composées d'un enchainement de 4 nucléotides (ATCG). Les gènes représentent moins de 2 % de l'ADN total.

Chaque gène est à l'origine d'une protéine qui est elle-même à l'origine d'une fonction particulière dans l'organisme humain. Seuls les exons des protéines correspondent aux parties codantes des protéines.<sup>8</sup> Au total, 1% du génome est à l'origine du codage des protéines mais abritent 85 % des variants responsables des maladies.<sup>9</sup>

### ***B. Maladie génétique, mode de transmissions, définitions des cas index et apparentés***

Une maladie génétique est secondaire à la présence d'un ou plusieurs variants dans les gènes nucléaires ou mitochondriaux responsables de dysfonctions protéiques. Actuellement, on compte plus de 6 000 maladies d'origine génétique.<sup>8</sup>

Celles-ci sont caractérisées par plusieurs éléments :

- Nombre de gènes impliqués : mono vs polygénique,
- Mode de transmission : mendélienne (le plus souvent) ou non (mitochondriale...),
- Prévalence en population : une maladie rare est définie par une prévalence  $< 1 / 2000$  en population générale,
- Pénétrance = pourcentage d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant,
- Expressivité = niveau de sévérité dans l'expression du phénotype par rapport à une même anomalie génétique.

Le plus souvent les pathologies cardiaques d'origine génétique sont liées à des variants à transmission mendélienne, dont il existe 3 sous types : autosomique dominante, récessive et liée à l'X. La transmission autosomique dominante est la plus fréquente et correspond à un risque de transmission aux apparentés de 50 % des cas avec une atteinte indifférente en regard du sexe.<sup>8</sup> La présence d'un seul allèle muté sur deux suffit à déclarer la maladie, ce qui signifie que la fréquence d'allèle mineur est ultra-faible dans la population générale ( $< 0,01$  %).<sup>9</sup> Il existe des cas particuliers de variants non hérités des parents : les néo variants (nouveaux variants chez l'individu) et la mosaïque germinale (variants de novo dans les gamètes des parents avec atteintes multiples et mosaïque dans la famille).<sup>8,9</sup>

En génétique, il existe une forte hétérogénéité des différents phénotypes cliniques. Ceci peut être lié à la contribution supplémentaire de facteurs non génétiques (cliniques, environnementaux) et à la co-hérédité de facteurs génétiques supplémentaires, qui exacerbent ou atténuent l'effet de la principale variante génétique mendélienne sur le phénotype.<sup>10</sup>

### C. Les différents types de variants

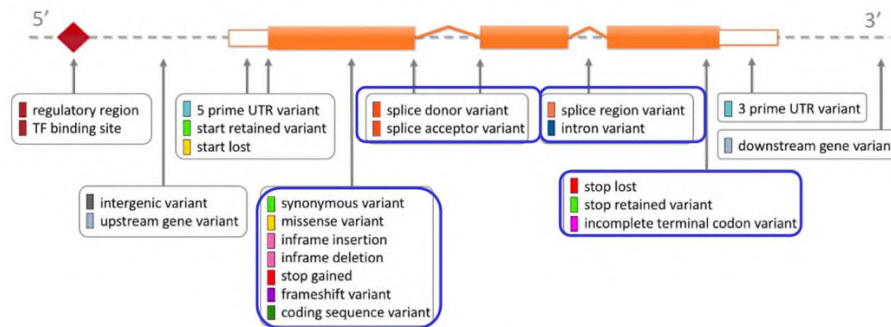


Schéma 2 : représentation des différents types de variants sur un gène (Archive La Pitié, Dr RICHARD P.)

On peut définir plusieurs types de variants dans la séquence des gènes<sup>8</sup> :

- SNV = *single nucleotide variants* (changement d'un seul nucléotide) :
  - Les variants silencieux : pas de modification de l'acide aminé,
  - Les variants faux sens : à l'origine d'un changement d'acide aminé par un autre,
  - Les variants non-sens : à l'origine d'un remplacement d'un acide aminé par un codon stop prématuré,
  
- Variants insertions / délétions :
  - *Frameshift* : décalage du cadre de lecture pouvant être à l'origine d'un codon stop prématuré,
  - Délétion en phase : pas de décalage du cadre de lecture,
  - *Splice site* : situé dans les introns au niveau des sites d'épissage des exons et pouvant être à l'origine de la perte complète de ce dernier,

- CNV = copy number variants (répétition anormale d'une partie du gène responsables d'une délétion, insertion ou duplication).

Le type de variant ne présage pas de sa pathogénicité.<sup>11</sup> L'haploinsuffisance est un mécanisme moléculaire bien connu pour les gènes responsables des CAVD, et les variants de perte de fonction (non-sens, décalage du cadre de lecture et site d'épissage) ont les preuves les plus solides de pathogénicité.<sup>9</sup>

Sur le plan de la nomenclature, un variant de la séquence d'ADN s'écrit c. (?) et sa traduction au niveau protéique s'écrit p. (?).<sup>8</sup>

#### ***D. Stratégie d'analyse moléculaire***

Il existe plusieurs stratégies d'analyses moléculaires qui s'adaptent à la finalité de l'analyse et à la question posée. En cardiologie, nous sommes face à deux types de problématique, l'analyse de cas index (membre d'une famille qui a le plus de probabilité d'être porteur d'une variation génétique) à la recherche de la cause génétique la plus probable d'être en cause dans la pathologie cardiaque de la famille et l'analyse des apparentés de ce cas index en cas d'identification du variant génétique causal dans la famille.<sup>8,12</sup>

##### 1) Séquençage en méthode Sanger

La méthode de Sanger a été inventé par Frederic Sanger en 1977. Il s'agit de la technique de référence pour le dépistage des apparentés. Elle permet de séquencer en une seule réaction des fragments d'ADN de petites tailles < 1000 pb. Elle est bien adaptée pour les séquençages ciblés des gènes dont la taille est petite. <sup>8,9</sup>



## 2) Séquençage en NGS (séquençage nouvelle génération)

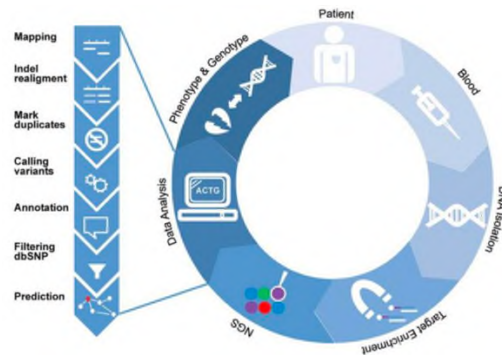


Schéma 3 : dépistage de variation génétique jusqu'à interprétation des variants (Haas, J et al., 2015)

Le séquençage nouvelle génération (ou NGS), apparu en 2003, est devenu la technique de référence pour le dépistage génétique des cas index. Elle permet une analyse de plusieurs gènes simultanément et de gènes de plus grandes tailles. Elle est basée sur la réalisation de panels de gènes définis par des experts et permettant de rechercher les variants génétiques les plus fréquemment retrouvées pour une maladie.<sup>8,9</sup> Elle est plus rapide, moins coûteuse et plus complète.<sup>19</sup>

A l'heure actuelle en cardiologie, il existe une filière de santé maladies rares : *Cardiogen* permettant de faire le lien entre les différents acteurs de santé (centres, patients, médicaux, paramédicaux, laboratoires de biologie et de recherche...). Elle comprend la gestion de 3 axes différents : les cardiomyopathies, des troubles du rythme et les cardiopathies congénitales complexes. Les experts de cette filière ont défini 3 panels génétiques pour les cardiomyopathies :

- Cardiomyopathies hypertrophiques : 16 gènes,
- Cardiomyopathies comprenant CAVD, CMD, CMR, CMA, les atteintes pédiatriques : 80 gènes,
- Mort subite : 115 gènes (sus cités + panels arythmies)<sup>13</sup>

Ces derniers sont susceptibles d'évoluer au fur et à mesure des connaissances de la science. En cas d'absence de variant chez le cas index avec au moins 2 patients atteints phénotypiquement dans une même famille, la réalisation d'un séquençage de génome entier peut être discuté dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Cependant, il ne s'agit pas des pratiques usuelles.

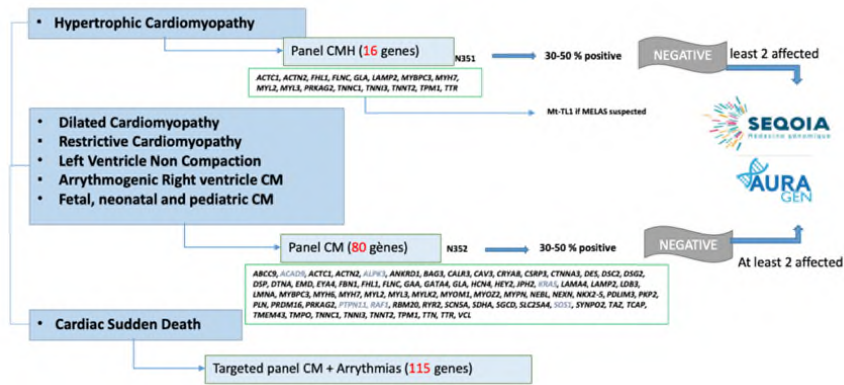


Schéma 4 : panels génétiques des cardiomyopathies (filière Cardiogen)

### E. Interprétations des variants génétiques

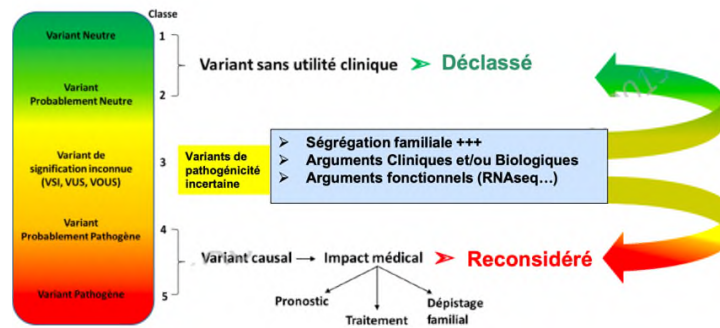


Schéma 5 : interprétation des variants génétique selon Richards, S et al., (2015)

La classification des variants de neutre/bénin à pathogène comprend 5 sous-classes élaborées par Richards, S *et al.*, en 2015. Cependant, aucune classification n'est définitive et chaque variant peut-être reclassé en fonction de l'avancé des connaissances.<sup>14</sup>

Celle-ci est basée sur un ensemble de données comprenant<sup>12,14</sup> :

- Les données cliniques (phénotype du cas index, homogénéité des phénotypes) et biologiques,
- Les prédictions *in silico* *via* des outils de prédiction bio-informatiques :
  - o Base de données des cas témoins : GnomAD,
  - o Base de données des variants : HGMD (*human gene mutation database*), ClinVar, MobiDetails,

- Fréquence des variants alléliques dans les bases de données en population générale ( $\geq 1\%$  = probablement pas pathogène car fréquent),
- Établissement des scores de pathogénicités :
  - *Combined Annotation-Dependent Depletion (CADD)* : si  $> 26$
  - *MoBiDiC prioritization algorithm (MPA)* : si  $> 7$
- *Rare exome variant ensemble learner (REVEL)* qui est une méthode d'ensemble permettant de prédire la pathogénicité des variants faux-sens sur la base d'une combinaison de scores,
- Les analyses de ségrégation familiale,
- Études fonctionnelles in vitro et/ou in vivo des variants sélectionnés in silico,
- GWAS (= *genomewide association studies*) qui correspond à est une analyse de nombreux variants génétiques chez de nombreux individus, afin d'étudier leurs association avec des traits phénotypiques,
- Partage de variants au sein de la Filière *Cardiogen*.

Par ailleurs, un variant classé pathogène au regard des analyses bio-informatiques n'est pas toujours le variant causal de la pathologie, d'où l'importance de confronter le résultat retrouvé avec le phénotype clinique.<sup>14</sup>

Enfin, seul les variants de classe probablement pathogènes (PP ou 4) ou pathogènes (P ou 5) peuvent être utilisés pour le dépistage des apparentés d'un cas index.<sup>14</sup>

### III. Les cardiomyopathies

#### **A. Généralités**

##### 1) Définition et classification

La cardiomyopathie est définie comme une anomalie structurelle et fonctionnelle du myocarde, en l'absence de coronaropathie, d'hypertension artérielle, de valvulopathie et de cardiopathie congénitale pouvant expliquer l'anomalie myocardique observée.<sup>10</sup>

En 2023, les experts se sont réunis pour établir une nouvelle classification des cardiomyopathies définissant 5 sous-groupes : la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), la cardiomyopathie dilatée (CMD), la cardiomyopathie ventriculaire gauche non dilatée (CNDVG), la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) et la cardiomyopathie restrictive (CMR).

On voit donc disparaître le syndrome de Tako tsubo ainsi que la non compaction du VG; et apparaître les cardiomyopathies non dilatées du VG comprenant les cardiomyopathies ventriculaires gauches arythmogènes (CAVG), la CAVD avec atteinte bi ventriculaire et les CMD arythmogènes.<sup>10</sup>

Cardiomyopathies	Définitions
Hypertrophique (CMH)	Augmentation de l'épaisseur de paroi du VG (avec ou sans hypertrophie du VD) ou de la masse VG non expliqués seulement par des conditions de charges anormales.
Dilatée (CMD)	<b>Dilatation et dysfonction systolique du VG</b> , globale ou segmentaire, non expliquée uniquement par des conditions de charge anormales ou par une coronaropathie, <b>avec ou sans atteinte du VD</b> En cas de prédominance VD, une CAVD doit être évoquée.
Ventriculaire gauche non dilatée (CNDVG) <b>Nouvelle entité répondant aux phénotypes intermédiaires</b>	Présence d'une cicatrice non ischémique ou d'un remplacement graisseux du myocarde du VG, indépendamment de la présence d'anomalies de la cinétique pariétale VG, ou d'une hypokinésie globale isolée du ventricule gauche sans cicatrice. <b>La dysfonction systolique VG n'est pas une condition obligatoire.</b> Autres éléments de ce phénotype : - <b>Dysfonction</b> isolée du ventricule gauche (segmentaire ou globale) sans infiltration cicatricielle
Ventriculaire droite arythmogène (CAVD)	Présence d'une dilatation et/ou d'une dysfonction prédominante du VD en présence d'une atteinte histologique et/ou d'anomalies électrocardiographiques caractéristiques.
Restrictive (CMR)	Physiologie restrictive ventriculaire gauche et/ou droit en présence de <b>volumes diastoliques normaux ou réduits</b> (d'un ou des deux ventricules), de volumes systoliques normaux ou réduits et d'une <b>épaisseur pariétale ventriculaire normale</b> .

*Tableau 1 : définitions des différentes cardiomyopathies selon les dernières recommandation ESC (Arbelo, E et al 2023)*

Toutes les cardiomyopathies doivent bénéficier d'un bilan complet comprenant l'histoire clinique de la maladie, les antécédents familiaux (causes syndromiques, génétiques...), un électrocardiogramme (ECG), une échocardiographie transthoracique (ETT) et une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque (aide étiologique) ou tomographie par densitométrie (TDM) avec injection de produit de contraste (à défaut si l'IRM est impossible) dans un centre expert. Tout ceci afin de réaliser un bilan diagnostique, étiologique, pronostic et thérapeutique.<sup>10</sup>

## 2) Génétique des cardiomyopathies : overlaps

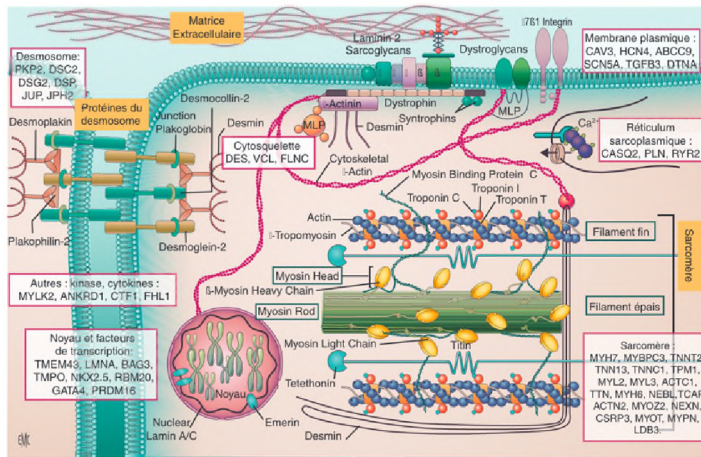


Schéma 6 : gènes impliqués dans le fonctionnement du cardiomyocyte (Richard, P et al, 2010)

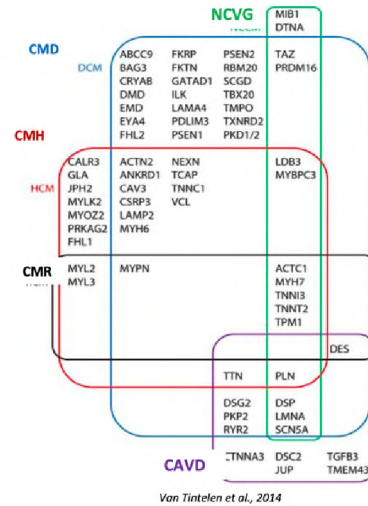


Schéma 7 : overlaps génétique

Il existe une hétérogénéité génétique et allélique marquée, c'est-à-dire que de nombreux variants différents dans de nombreux gènes différents peuvent être à l'origine du même phénotype clinique et que différents phénotypes peuvent être liés à un même gène. On dit qu'il existe un *overlap* génétique.<sup>15</sup>

### B. Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit anciennement dysplasie arythmogène du ventricule droit

#### 1) Historique

La première description de la dysplasie, plus récemment renommée cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD), remonte aux années 1700 par le Dr Lancisi, un médecin italien. Mais ce n'est que dans les années 1970 où les Dr Fontaine, Frank et Marcus de l'équipe de la Pitié Salpêtrière ont décrit la maladie au début des années 70, et émis l'hypothèse d'une composante familiale.<sup>16</sup> Cette pathologie a été reconnue par *World Health Organisation* (WHO) comme une cardiomyopathie à part entière en 1995. Finalement, les premiers critères diagnostics de la *Task Force* (TF) sont proposés en 1994<sup>17</sup>, puis mis à jour en 2010<sup>18</sup>. Le lien et la limitation de l'activité sportive intense à elle été mise en avant par le Dr Corrado D. en 2006.<sup>6</sup> Ce n'est dans les années 2000 que l'atteinte ventriculaire gauche est mise en avant avec la publication en 2020 des Critères de Padua réadaptés en 2024 par Corrado D. *et al.*<sup>19,20</sup> Cependant,

le terme nosologique de cardiomyopathie arythmogène, qui est défini communément comme un cardiomyopathie primitive associée à un substrat arythmogène, n'est pas validé comme une entité à part entière dans les dernières recommandations ESC 2023, du fait de la présentation large et de la définition floue. Dans ces recommandations, la CAVD qui constitue une cardiomyopathie à prédominance droite reste définie par les critères TF de 2010 et les cardiomyopathies ventriculaires gauches associées à un substrat arythmogène rentrent dans la définition des cardiomyopathies non dilatées du ventricule gauche défini principalement par la présence de rehaussement tardif intra myocardique.

## 2) Épidémiologie et génétique

### a) Généralités

La CAVD est une maladie rare avec une fréquence entre 1/1000 et 1/ 5000.<sup>4</sup> L'âge moyen est de 30-35 ans.<sup>3</sup> Elle est une des causes principales de mort subite du sujet jeune (10 à 35% selon les études)<sup>2,3,4,13</sup> notamment sportif<sup>16</sup> en particulier en Europe. On note une prédominance masculine<sup>10</sup>, avec un pronostic plus péjoratif que chez la femme.<sup>11</sup>

Il s'agit d'une maladie d'origine génétique avec la présence d'un variant génétique causal identifié dans environ 50 % des cas dont 30 à 50 % de variants dans les protéines du desmosome.<sup>2,4,21</sup> Il en découle donc qu'un test génétique négatif n'élimine pas le diagnostic. Le variant le plus fréquent touche *PKP2* dans 70-75 % des cas puis *DSG2* et *DSP* dans 10 à 15 % chacun<sup>9</sup>. On retrouve plus rarement les autres protéines desmosomales telle que la desmocolline-2 (*DSC2*) et plakoglobine (*JUP*) ainsi que d'autres gènes codant pour des protéines non desmosomales (desmine (*DES*), protéine transmembranaire 43 (*TMEM43*), phospholamban (*PLN*), lamine A/C (*LMNA*)...). Il existe une composante familiale dans 30 à 50 % des cas.<sup>3</sup>

La transmission est le plus souvent autosomique dominante (première cause moléculaire découverte en 2002<sup>21</sup>). Il existe des formes syndromiques cutanéocardiaques plus rares de transmission autosomique récessive (syndrome de Carvajal et Naxos).<sup>3</sup> La pénétrance globale est variable chez les porteurs de variants pathogènes /probablement pathogène (P/PP) et dépend de l'âge, du sexe (masculin) et de l'activité sportive.<sup>10</sup>

Environ 5 % des patients sont porteurs de deux variants (homozygotes, hétérozygotes composites ou codominances) avec pour principale conséquence un phénotype clinique plus sévère, une pénétrance plus importante, un début des arythmies ventriculaires plus précoces, plus de morts subites et une fréquence plus élevée de dysfonction ventriculaire gauche (VG) sévère.<sup>21,22</sup>

La sévérité phénotypique intra/interfamiliale est très variable et l'influence des facteurs environnementaux/comportementaux est probablement plus déterminante que dans d'autres cardiomyopathies.<sup>9</sup> On sait maintenant que le phénotype clinique varie aussi en fonction du génotype.<sup>11</sup> Cela rend la classification fondée uniquement sur le phénotype difficile, notamment en regard de l'existence d'un *overlaps* génétique important.<sup>23</sup> Ainsi les classifications depuis longtemps basées sur le phénotype uniquement sont donc actuellement remises en cause avec une approche génotypique mise en avant. Cette dernière s'est avérée plus précise pour la prédiction des morts subites et des troubles du rythme ventriculaire, par exemple pour les patients avec un variant pathogène *LMNA* ou dysfonction systolique VG avec poussées multiples de myocardique aigue chez les patients porteur d'un variant pathogène *DSP*<sup>23</sup> ainsi que pour le diagnostic différentiel avec les cardiomyopathies dilatées<sup>9</sup> permettant une prise en charge plus spécifique.<sup>22</sup> Par ailleurs, un score de risque rythmique a été proposé dans les CAVD (*ARVC risk score*) validé chez les patients porteurs d'une variation pathogène *PKP2* mais pas pour les autres variants (type *DSP*) ou chez les patients non porteurs de variants.<sup>37</sup>

On retrouve des variants P/PP dans environ 50% des cas.<sup>10</sup> Bhonsale, A *et al.*, ont démontré en 2015 qu'il n'existait pas de différence significative en terme de pronostic entre les variants faux sens et les variants non-sens/tronquant et les variants du site d'épissage.<sup>11</sup>

Certaines études ont suggéré que les patients atteints de CAVD porteur d'un variant génétique causal ne présentent pas de différences significatives dans l'évolution de la maladie et le pronostic par rapport aux patients dont la cause génétique n'a pas été trouvée.<sup>9</sup> Certains variants P/PP tel que sur les gènes *FLNC*, *DSP*, *LMNA*, *DES* et *PLN*, d'autant plus que la FEVG est altérée sont plus à risque majeur de troubles du rythme ventriculaire nécessitant une adaptation de la prise en charge avec une stratégie d'implantation de défibrillateur automatique plus précoce.



Gene	Protein	Frequency in ARVC/D	Structure	Type of Mutations	Made of Inheritance	Phenotype AD	Phenotype AR/Compound Heterozygous	OMIM Entry	Genotype/Phenotype Studies
PKP2	Plakophilin-2	20%-45%	Desmosome	Non-missense ++ (splice-site, nonsense, ins/del, large del) Missense	AD +++ (AR)	ARVC	ARVC <sup>+</sup> DCM <sup>+</sup>	ARVC9	Conventional ARVC/D phenotype
DSG2	Desmoglein-2	4%-15%	Desmosome	Non-missense (splice-site, nonsense, ins/del) Missense	AD+++ AR	ARVC BIVCM	ARVC BIVCM	ARVC10	Frequent LV involvement
DSP	Desmoplakin	1%-13%	Desmosome	Non-missense (splice-site, nonsense, ins/del, large del) Missense	AD++ AR	ARVC; ALVC; DCM Cardio-cutaneous Sd CCD <sup>+</sup>	Cardio-cutaneous Sd with ARVC/BIVCM or DCM Cutaneous Sd <sup>+</sup>	ARVC8	Frequent LV involvement High risk of VAs and HF Cardio-cutaneous Sd
DSC2	Desmocollin-2	1%-7%	Desmosome	Non-missense (splice-site, nonsense, ins/del) Missense	AD++ AR	ARVC; BIVCM cardiomyopathy	BIVCM Cardio-cutaneous Sd <sup>+</sup>	ARVC11	Frequent LV involvement
JUP	Plakoglobin	0%-1%	Desmosome	Non-missense (splice-site, nonsense, ins/del) Missense	AD, AR+++	ARVC	Cardiocutaneous Sd with ARVC/D (or DCM) Cutaneous Sd	ARVC12	Cardio-cutaneous Sd with ARVC
CTNNA3	Alpha-T-catenin	<1%	Intercalated disk	Missense Del	AD	ARVC	-	ARVC13	Low penetrance
CDH2	N-Cadherin	2%* of patients with negative genetic screening (missense)	Intercalated disk	Missense	AD	ARVC	-	-	-
TMEM43	LUMA	<1%	Nuclear envelop, intercalated disk, sarcolemma	Missense Splice-site	AD	ARVC EDMD	-	ARVC5	LV involvement, high risk of SCD and HF Poor R-wave progression on ECG
LMNA	Lamin A/C	3%-4%	Nuclear envelop	Missense Nonsense	AD	DCM/BIVCM/ARVC with CCD, AF, VAs ± muscular dystrophy	-	-	CCD Frequent LV involvement High risk of HF
DES	Desmin	<1%	Intermediate filament	Missense	AD	DCM/BIVCM/ARVC with CDD, AF, VAs ± muscular dystrophy	-	ARVC7	Muscular dystrophy CCD Frequent LV involvement
TTN	Titin	18%* of ARVC/D patients with negative genetic screening (missense)	Sarcomere	Missense	AD	ARVC/BIVCM	-	-	Frequent CCD Frequent LV involvement
PLN	Phospholamban	0%-12% (Netherlands)	Calcium regulatory protein	Del	AD	DCM BIVCM ARVC HCM	-	-	Micro-voltage LV involvement High risk of HF and SCD
RYR2	Ryanodine-receptor type 2	9%* of ARVC/D patients with negative genetic screening (missense)	Calcium regulatory protein	Missense	AD	CPVT ± right ventricular involvement ARVC	-	ARVC2	Exercise-induced polymorphic VAs
SCN5A	Nav1.5	0%-2%*	Cardiac sodium channel	Non-missense (nonsense, del) Missense	AD	Brugada Sd Long QT Sd AF CDD DCM ARVC MEPPC	-	-	Prolonged QRS duration
TP63	P63	1 case report	Transcription factor	Missense	AD	Ectodermic dysplasia + ARVC ADULT Sd	-	-	Ectodermal dysplasia
TGFβ3	TGF-beta 3	2 families	Transforming growth factor	3' and 5'UTR	AD	ARVC	-	ARVC1	-

**Tableau 2 : liste des différents gènes impliqués dans les CAVD (Ganajbakhch, E et al, 2018).**



## b) Desmogléine 2 (DSG2)

### b.1 Protéine et fonction

La desmogléine 2 est une glycoprotéine de type cadhérine (type I) composée de 1118 acides aminés<sup>24</sup>. Exprimée à la surface des cellules, son rôle majoritaire est l'adhésion intercellulaire au sein d'un tissu.<sup>6,2,4,1</sup> Au niveau cardiaque, son rôle permet à la fois le couplage mécanique des myocytes entre eux *via* la connexion aux protéines sarcomériques et filaments intermédiaires de desmines<sup>2,3,4</sup>; mais également électrique<sup>4</sup> via la stabilisation des connexines 43 et récepteurs B1 adrénergiques (*Aera composita*).<sup>24</sup>

Elles sont formées de 3 parties :

- Le domaine extracellulaire ou N-terminal permettant l'adhésion avec les cellules voisines par hétéro- ou homo-dimérisation avec d'autres cadhérines (DSG2 ou DSC2).<sup>6,2,4,1</sup> Il est composé par :
  - o Un peptide signal ou propeptide qui est clivé par les convertases (Kex2) pendant le processus de maturation de la protéine,<sup>24,25</sup>
  - o 4 domaines fixes (EC1-4) : permettant l'interaction avec les autres cellules,
- Le domaine transmembranaire traversant la membrane basale<sup>6,2,4,1</sup> et responsable de la stabilité de la protéine dans la membrane cytoplasmique<sup>24</sup>,
- Le domaine intracellulaire ou C-terminale qui se fixe à des protéines différentes selon la cadhérine présente.<sup>6,2,4,1</sup> Elle est composée de 6 domaines et d'un domaine terminale et joue un rôle dans la stabilisation à la surface de la protéine et dans l'inhibition de son internalisation.<sup>24</sup>

Son fonctionnement dépend de la présence d'ion calcium Ca<sup>2+</sup> (3 au maximum<sup>26</sup>) qui, lors de sa fixation sur le domaine extracellulaire, entraîne une modification de la conformation avec étirement de son domaine extracellulaire lui permettant d'interagir avec celle d'une autre cellule<sup>6,2,4</sup> par le biais d'une hétéro-dimérisation avec la protéine DSC2 le plus souvent, ou parfois homo-dimérisation.<sup>1</sup> Cette interaction moléculaire bien équilibrée suggère que le desmosome

cardiaque est capable d'adapter continuellement sa configuration aux contractions alternées du muscle cardiaque.<sup>26</sup>

Cette protéine est présente dans l'ensemble des tissus possédant des desmosomes, cardiaques et épithéliaux. Tous les isoformes de DSG sont exprimées dans les tissus épidermiques, alors que DSG2 est la seule exprimée dans le myocarde. Ce qui pourrait expliquer les phénotypes cardiaques exclusifs des patients atteints d'un variant de cette protéine.<sup>2,3</sup>

## b.2 Génétique

Le lien entre les variants pathogènes de *DSG2* et la CAVD a été décrit pour la première fois en 2006 par Pilichou, K et al.<sup>2</sup>

Un variant de *DSG2* est retrouvé chez 10 à 15 % des patients avec une CAVD selon les critères de la *Task Force* (TFC), ce qui en fait le deuxième variant le plus fréquent après *PKP2*<sup>1</sup>, en particulier dans la population française<sup>27</sup>.

Le gène codant pour la protéine DSG2 est situé sur chromosome 18q12.1.<sup>2</sup> Les variants de ce gène sont le plus souvent transmis selon un mode autosomique dominant avec pénétrance variable et incomplète<sup>28</sup>. Cette dernière est plus élevée chez les porteurs de variants homozygotes ou à l'état hétérozygotes composite.<sup>29</sup>

Les différents types de variant touchant *DSG2* sont responsables de différentes spécificités quant au développement de la maladie. En effet, les variants touchant la partie extracellulaire sont responsables d'un défaut d'adhésion cellulaire par dysfonction de la protéine avec plus ou moins une internalisation de cette dernière. Les variants du pro peptide affaiblissent la trans-adhésion DSG2 dépendant du Ca<sup>2+</sup>, déclenchent son internalisation.<sup>25</sup> Les variants du domaine intracellulaire perturbent l'interaction queue-queue DSG2 et accélèrent l'internalisation de DSG2 à partir de la surface cellulaire, favorisant ainsi sa dégradation.<sup>24</sup>

Les variants sur les régions extracellulaires et du pro peptide sont définies comme « *hot spot* » pour ce gène, c'est-à-dire que la présence de variants dans ces localisations est plus fréquemment associée au développement de la maladie.<sup>25,24</sup>

### b.3 Conséquences physiopathologies cellulaires, histologiques des variants DSG2

Les premières études dans les années 2000 sur coupes cardiaques des patients atteints de CAVD porteurs d'un variant *DSG2* retrouvaient la présence de mort cellulaire associée à des nécroses calcifiantes et surtout à des lésions fibrotiques extensives<sup>4</sup> associée à des infiltrats pro inflammatoires et du remplacement fibro-adipeux<sup>24</sup> pouvant faire le lit de l'insuffisance cardiaque.<sup>30</sup> D'autres études sur modèles animaux ont confirmé que la nécrose cardiomyocytaire avec perte cellulaire progressive jouait un rôle essentiel dans l'apparition et la progression de la CAVD, notamment sur un mode d'insuffisance cardiaque.<sup>24</sup>

Schlipp, A *et al.*, ont démontré par la suite en 2014 que l'inhibition spécifique de *DSG2* *in vitro* était responsable de changements structuraux et fonctionnels dans les cardiomyocytes avec notamment réduction de la force de contact cellule-cellule responsable d'un déficit d'adhésion cellulaire. Ce déficit avait pour conséquence une déstabilisation des connexines 43 et des récepteurs bêta1-adrénergiques pouvant être à l'origine des arythmies cliniques et des aggravations de ces dernières à l'effort.<sup>1,7</sup>

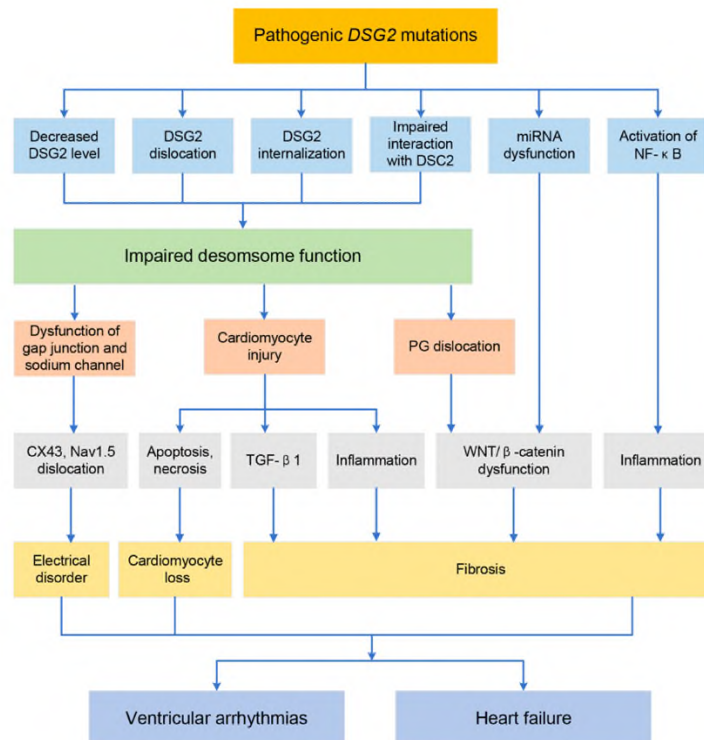


Schéma 8 : physiopathologie des variants *DSG2* dans la CAVD (Zhang, B *et al.*, 2023)

Connue depuis une trentaine d'année, la CAVD reste non entièrement élucidée sur le plan physiopathologique. En 2023, Zhang, B *et al.* publient une mise à jour résumant les études successives<sup>4,7,25,31-33</sup> sur les mécanismes physiopathologiques et moléculaires supposés à la base du développement de la CAVD chez les patients porteur d'un variant *DSG2* parurent depuis 2006.

En effet, plusieurs axes sont ainsi exposés :

- **La dysfonction desmosomale**, responsable :
  - D'une *lésion des cardiomyocytes* par diminution du nombre de desmosomes, anomalies morphologiques de ces derniers et diminution de l'adhésion cellulaire. Majorée par l'activité physique et la stimulation sympathique,
  - D'une *altération des canaux ioniques et gap jonction* par dislocation des Cx43 et des Nav 1,5 à l'origine d'une altération du potentiel d'action des myocytes favorisant les arythmies ventriculaires,
  - *Relocalisation de la plakoglobine et inhibition de la voie WNT-B caténine* responsable d'une activation des voies pro-fibrosantes,
  
- **La réaction inflammatoire et immunologique**, rôle central dans la CAVD, via une infiltration de cellules pro inflammatoires et une activation des cytokines pro inflammatoires dès les premiers stades de la maladie. Une étude a également retrouvé la présence d'anticorps anti *DSG2* dans le sang circulant des patients atteints de CAVD avec une bonne sensibilité et spécificité.<sup>34</sup>
  
- **L'activation de la voie de signalisation TGF-β1**, responsable d'une activation des fibroblastes quiescent, principal phénomène à l'origine du remplacement fibreux du myocarde.
  
- **Les anomalies du réticulum endoplasmique, dysfonction des mARN** qui sont responsables d'une anomalie du métabolisme des cardiomyocytes.

#### b.4 Conséquences cliniques des variants pathogènes DSG2 chez la souris et l'humain

Vencato, S et *al.*, ont publié en 2024 une update des conséquences physiopathologiques et cliniques des différents variants pathogéniques de DSG2 chez les souris. Ceci constitue une clé de voûte pour la compréhension de cette maladie.<sup>35</sup>

Gene	Experimental Model	Alterations
<i>Dsg2</i>	<i>Dsg2</i> KO mice lacking exons 7–8	Embryonic lethality
	<i>Dsg2</i> KO mice lacking exons 4–6	Cardiac fibrosis Inflammatory infiltrates Ventricular dilation Arrhythmias and cardiac insufficiency
	Cardiomyocyte-specific <i>Dsg2</i> KO mice lacking exons 4–6	Aberrant CX43 localization Cardiomyocyte necrosis Cardiac fibrosis Functional alterations
	<i>Dsg2</i> KO mice lacking exons 4–5	Abnormal localization of junctional proteins Cardiac fibrosis Inflammation GSK3β constitutive activation ↑ NFκB signaling pathway
Gene	Experimental Model	Alterations
<i>Dsg2</i>	<i>Dsg2</i> KI mice	Wide IDs Cardiac fibrosis Echocardiography and ECG abnormalities ↑ TGF-β signaling pathway
	Tg mice with cardiomyocyte-specific overexpression of DSG2 with p.N271S variation	Cardiac fibrosis Ventricular dilation Cardiac dysfunction Ventricular arrhythmias
	Tg mice with cardiomyocyte-specific overexpression of human DSG2 with p.Q558* variation	Decrease in size and number of desmosomes Cardiac fibrosis ↓ Wnt signaling
	Cardiomyocyte-specific <i>Dsg2</i> null mice	Lipid accumulation Cardiac fibrosis Ventricular dilation Impaired contractile function ↓ PPARα ↓ mTOR-4EBP1 axis ↑ TGF-β signaling pathway

Tableau 3 : conséquences physiopathologiques des variants pathogéniques dans DSG2 chez la souris (Vencato, S et al 2024).

Au final, les variants pathogènes responsables d'une perte complète de la partie extracellulaire de DSG2 sont responsables d'un décès embryonnaire précoce à l'état homozygote et rapide à l'état hétérozygote.<sup>2,93</sup> En revanche, la perte partielle de la partie extracellulaire ou les dysfonctions de DSG2 sans perte complète de la fonction étaient quant à elle associées à de la

fibrose cardiaque ± inflammations responsables du développement de cardiomyopathies arythmogènes parfois sévères avec dilatation, dysfonction ventriculaire et arythmies ventriculaires pouvant conduire au décès plus tardivement.<sup>35</sup> Chez les souris, il existait des dysfonction VG systoliques plus fréquentes.<sup>4</sup>

Chez l'humain, une atteinte ventriculaire gauche est retrouvée dans 10 à 28% des cas selon les études avec également une évolution vers l'insuffisance cardiaque droite ou bi ventriculaire terminale avec transplantation au décours; bien que l'atteinte ventriculaire gauche isolée ne soit pas retrouvée dans toutes les études.<sup>3,28</sup> En 2019, *Hermida, A et al.* ont comparé les pronostics les CAVD associés aux gènes *PKP2* et *DSG2*. On retrouvait une atteinte ventriculaire gauche plus fréquente au moment du diagnostic chez les patients porteurs d'un variant *DSG2* versus *PKP2* (54% contre 10% ;  $P < 0.001$ ) sans différence significative liée au sexe. Soixante-cinq pourcent des patients porteurs d'un variant *DSG2* présentaient une atteinte diffuse du ventricule droit avec une dilatation et un dysfonctionnement systolique sévère de ce dernier et donc une atteinte bi ventriculaire plus fréquente chez ses malades. Au cours du suivi, on ne retrouvait pas de différence significative en termes d'évènement rythmique à 10 ans. Cependant, l'évolution vers l'insuffisance cardiaque était plus importante chez les patients porteurs de variants *DSG2* avec une temporalité lente (intervalle médian de 16 ans entre le diagnostic et l'insuffisance cardiaque terminale). Les facteurs semblant associées à l'évolution vers une insuffisance cardiaque terminale étaient la présence de variants multiples/homozygotes, présence d'un variant faux-sens ou nulle, syncope, une fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD)  $< 40\%$  et une fraction d'éjection du VG (FEVG)  $< 50\%$  au moment du diagnostic. En revanche, aucun patient porteur de variants *PKP2* ou *DSG2* n'a présenté de cardiomyopathie arythmogène gauche exclusive (à la différence des patients porteurs d'une variation pathogène dans le gène *DSP*).<sup>30</sup>

La physiopathologie de l'évolution vers l'insuffisance cardiaque chez les patients porteurs de variants *DSG2* est mal connue, l'hypothèse principale serait la présence d'une fibrose, nécrose et apoptose des cardiomyocytes plus extensive<sup>30</sup> avec infiltrations de cellules auto immunes et la présence d'anticorps anti *DSG2* dès le début de la maladie dans les deux ventricules.<sup>24</sup>

### 3) Physiopathologie

Elle est définie par un remplacement fibro-adipeux débutant au niveau de l'épicarde du VD (triangle de la dysplasie<sup>16</sup> = paroi infundibulaire antérieure, apex du VD et paroi inférieure du VD) puis qui s'étend progressivement dans l'endocarde.<sup>4</sup> Le plus souvent, il n'existe pas d'atteinte du septum interventriculaire.<sup>22</sup> Initialement définie comme une maladie atteignant uniquement le ventriculaire droit, on sait désormais que les atteintes bi ventriculaires et ventriculaires gauches prédominantes sont également possibles.<sup>10</sup> D'ailleurs, plus de 40% des patients ont une atteinte du VG au moins histologique sur séries autopsiques<sup>24</sup> avec une atteinte de la paroi postéro-latérale fréquentes.<sup>18</sup> La pénétrance liée à l'âge est clairement démontrée<sup>10</sup>, il s'agit donc d'une atteinte myocardique progressive avec des manifestations cliniques qui varient en fonction de l'âge.<sup>3,18</sup>

Il existe également une composante pro-inflammatoire puisque 8 à 22 % des patients (pédiatriques et adultes) présentant avec une myocardite aiguë sont porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène, dont dans les gènes desmosomaux en particulier *DSP*.<sup>36</sup> Ces mêmes patients présentaient également un taux plus élevé de récurrences de myocardites et d'arythmies ventriculaires par rapport aux patients atteints de myocardite sans variant desmosomal identifié. Le pronostic global était par ailleurs moins bon chez les patients porteurs d'un variant à 5 ans.<sup>37</sup>

### 4) Diagnostic

Le diagnostic clinique de la CAVD est complexe au vu de la variabilité d'expression et de la pénétrance incomplète des atteintes dépendant notamment du génotype.<sup>30,11</sup>

Les critères diagnostiques de la CAVD ont été établis en 1994, puis révisés en 2010 par Marcus F, *et al.* avec notamment l'inclusion de critères génétiques. Ils comportent les critères : anatomopathologiques, électrocardiographiques, morphologiques, rythmiques et familiaux. Ils sont applicables dès l'âge de 14 ans.<sup>18</sup>

### a) Critères anatomopathologiques

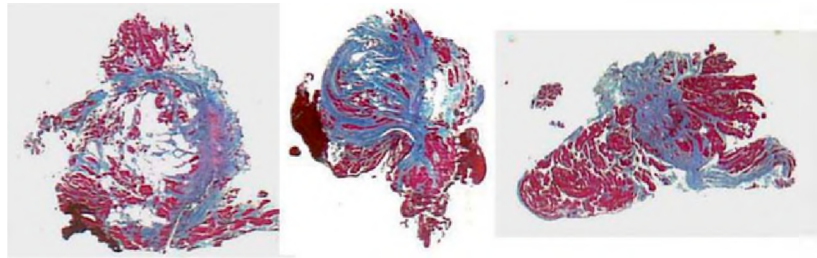


Image 1 : biopsie endomyocardique paroi libre du VD (C. Basso, Padua, Italie)

La biopsie endomyocardique (BEM) largement répandue avant l'arrivée des techniques d'imagerie de coupe (IRM, TDM) est désormais moins utilisée. Elle peut cependant rester utile notamment dans le cadre de certains diagnostics différentiels complexes : certaines myocardites notamment secondaires à des toxicités médicamenteuses, sarcoïdoses... L'association avec les nouvelles techniques de cartographie tridimensionnelle (3D) intracardiaque permet d'améliorer la sensibilité de la technique tout en diminuant le risque de complications.<sup>38,22</sup>

Le critère anatomopathologique est basé sur la présence d'un remplacement fibro-adipeux associé à de la nécrose cardiomyocytaire sur la paroi libre du ventriculaire droit. Le pourcentage de cardiomyocytes restant définit le caractère majeur ou mineur du critère.<sup>18</sup> La présence de graisse isolée sur l'analyse histologique n'est en revanche pas suffisante pour valider le critère.<sup>22</sup> En effet, le degré de graisse intra myocardique augmente physiologiquement avec l'âge et est indépendant du sexe, de l'indice de masse corporel (IMC) et du poids du cœur.<sup>39</sup> La présence d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire est possible, faisant émettre le lien possible avec les myocardites.<sup>22</sup>

Toutes ses anomalies ne sont pas spécifiques des variants des protéines desmosomales, elles sont également retrouvées chez les patients porteurs d'un variant *LMNA*, *TMEM43* et *PLN*.<sup>22</sup>

### b) Critères électrocardiographiques

Les anomalies ECG sont secondaires à la perte progressive des cellules épicroardiales et aux troubles de conduction intra-ventriculaires qui en découlent.<sup>22</sup> Elles sont fréquentes chez les patients atteints de CAVD (81%<sup>22,40,41</sup>). Les anomalies de repolarisation avec inversion des ondes T dans le territoire antérieur sont les anomalies les plus fréquentes (50 à 87% selon les études<sup>22,40,41</sup>) à la différence des ondes epsilon qui sont plus rares (6%).<sup>22,40,41</sup>



### b.1 Anomalies de repolarisation

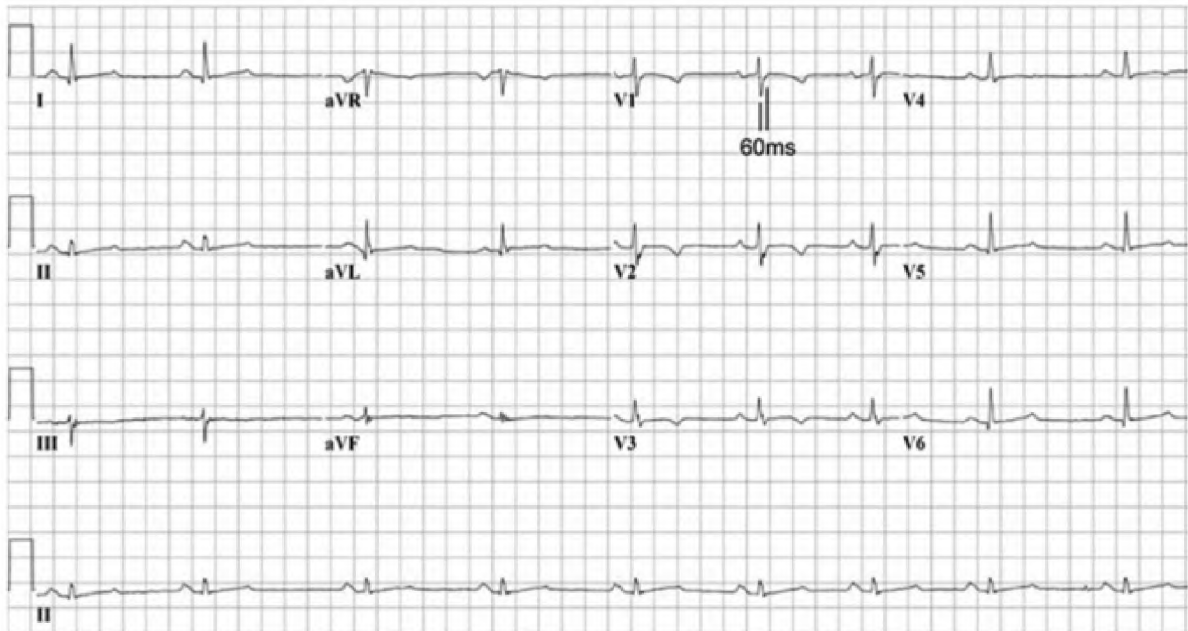


Image 2 : ECG de CAVD avec troubles de repolarisation majeurs (ondes T négatives de V1 à V3).

Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

La repolarisation doit être analysée en fonction de la population ; par exemple chez les enfants < 14 ans, les afro caribéens et les sportifs de haut niveau il peut exister des ondes T négatives dans le précordium sans CAVD sous-jacente.<sup>41</sup>

#### **CRITERE MAJEUR :**

La présence d'une inversion des ondes T après les dérivations V1, V2 et V3 en absence de bloc de branche droit complet ( $\geq 120$  ms) est considérée comme un critère majeur. Il s'agit d'un critère d'apparition précoce dans la maladie avec une bonne sensibilité (prévalence de seulement 4 % chez les femmes et 1 % chez les hommes  $\geq 14$  ans en bonne santé).<sup>18</sup>

#### **CRITERE MINEUR :**

En revanche, la présence d'une inversion des ondes T après les dérivations V1, V2 et V3 en présence d'un bloc de branche droit (BBD) complet ou d'ondes T négatives en V4, V5, V6 ou d'ondes T négatives en V1, V2 exclusivement est considérée comme un critère mineur.<sup>18</sup>

## b.2 Anomalies de dépolarisation

### CRITERE MAJEUR :

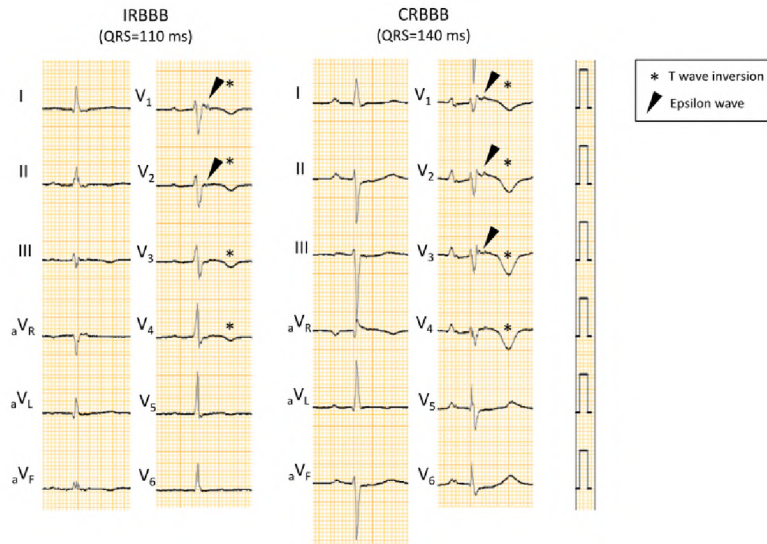


Image 3 : ECG de troubles de dépolarisation majeur (ondes epsilon).

Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

La présence d'une onde epsilon dans les dérivations précordiales droites (V1-V2) sur l'ECG 12 dérivations est un critère majeur de CAVD.<sup>18</sup> Cette dernière est corrélée à la présence d'un retard de conduction sévère dans la zone d'activation péri-valvulaire épicaudique<sup>22</sup> ainsi que d'une cicatrice étendue au niveau épicaudique ± endocaudique sur les cartographies 3D.<sup>41,42</sup>

### CRITERE MINEUR :

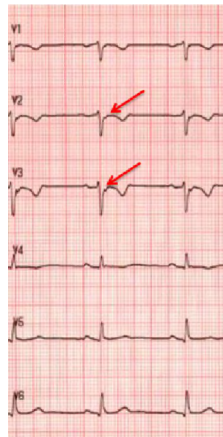


Image 4 : bloc pariétal (flèche)

Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

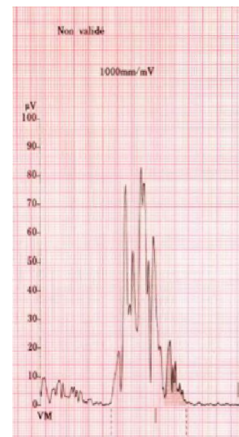


Image 5 : ECG amplifié filtré avec PTV positives.

Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

La présence d'un bloc pariétal ou potentiel tardif à 40 Hz sur l'ECG amplifié filtré (potentiel ventriculaire tardif ou PTV) est un critère mineur de dépolarisation à la faveur d'une CAVD, en absence de prolongation du QRS  $\geq 110$  ms (1 critère sur 3, cf ci-dessous).<sup>18</sup> Il est le résultat d'un retard de conduction intra myocardique secondaire à l'infiltration fibro-adipeuse du tissu myocardique<sup>43</sup> et est présent chez 47 à 100 % des patients selon les études et ce d'autant plus que la maladie est avancée avec des troubles du rythme ventriculaire.<sup>43,22</sup> Cela semblerait donc corrélé au risque rythmique et à la sévérité de la maladie bien que cela n'est jamais été formellement prouvé.<sup>43</sup>

### b.3 Autres anomalies ECG



Image 6 et 7 : BBD atypiques

Image 8 : microvoltage diffus

Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

Certaines études ont pu retrouver une fréquence jusqu'à 85 % de fragmentations des QRS chez les patients atteints de CAVD, avec au moins 1 dérivation atteinte.<sup>44</sup>

Un aspect de bloc de branche droit atypique ou incomplet est fréquent et plus ou moins associée à une onde epsilon (jusqu'à 85%).<sup>18</sup> Une morphologie de bloc branche droit est évocatrice d'une CAVD lorsque le rapport R'/S est  $< 1$  en V1. L'onde S large est due à un retard d'activation dans l'endocarde péri valvulaire et infundibulaire droit. Le BBD incomplet reflète donc un retard accru dans la même zone due à un bloc de sortie de la branche secondaire à une zone cicatricielle étendue et non à une atteinte de la branche droite directement.<sup>22</sup>

L'inversion des ondes T dans le territoire inféro-latérale n'est pas commun mais suggère une extension ventriculaire gauche.<sup>22</sup>

Plusieurs anomalies non spécifiques du segment ST peuvent être observées dans > 20 % des cas, depuis les ondes T précordiales plates jusqu'aux ECG de type Brugada, reflétant une dépolarisation tardive.<sup>22</sup>

La présence de micro voltage des QRS (amplitude < 0,5 mV) n'est pas spécifique mais peut être observé chez les patients atteints de la maladie CAVD à un stade avancé avec une dilatation du VD.<sup>22</sup>

### c) Critères morphologiques

Les critères morphologiques de CAVD sont basés sur l'association d'un trouble de la cinétique régionale (akinésie, dyskinesie, anévrisme) et d'une dilatation VD et/ou dysfonction systolique du VD. Le taux de dilatation ou de dysfonction systolique du VD fera classer le critère dans la catégorie majeur ou mineur.<sup>18</sup>

**Table 2** Sensitivity and specificity of proposed RV imaging criteria\*

	Value	Sensitivity, %	Specificity, %
<b>Echocardiogram</b>			
Major			
PLAX RVOT (diastole)	≥ 32 mm	75	95
Corrected for body size (PLAX/BSA)	≥ 19 mm/m <sup>2</sup>		
PSAX RVOT (diastole)	≥ 36 mm	62	95
Corrected for body size (PSAX/BSA)	≥ 21 mm/m <sup>2</sup>		
Fractional area change	≤ 33%	55	95
Minor			
PLAX RVOT (diastole)	≥ 29 mm	87	87
Corrected for body size (PLAX/BSA)	≥ 16 to ≤ 18 mm/m <sup>2</sup>		
PSAX RVOT (diastole)	≥ 32 mm	80	80
Corrected for body size (PSAX/BSA)	≥ 18 to ≤ 20 mm/m <sup>2</sup>		
Fractional area change	≤ 40%	76	76
<b>MRI<sup>†</sup></b>			
Major			
Ratio of RV end-diastolic volume to BSA			
Males	≥ 110 mL/m <sup>2</sup>		
Females	≥ 100 mL/m <sup>2</sup>	76	90 ♂
or		68	98 ♀
RV ejection fraction	≤ 40%		
Minor			
Ratio of RV end-diastolic volume to BSA			
Males	≥ 100 mL/m <sup>2</sup>		
Females	≥ 90 mL/m <sup>2</sup>	79	85 ♂
or		89	97 ♀
RV ejection fraction	≤ 45%		

Abbreviations as in Table 1.  
 \*All the major and minor criteria listed in this table are in addition to the requirement that regional wall motion abnormalities must also be present.  
 †The sensitivity and specificity for males and females are the same as listed if, in addition to the stated wall motion criteria, there is either abnormal RV size or function or both.

**Tableau 4 : valeurs et évaluations des différents critères majeurs et mineurs d'imagerie de la CAVD (Corrado, D et al 2015).**

### c. 1. L'échocardiographie transthoracique

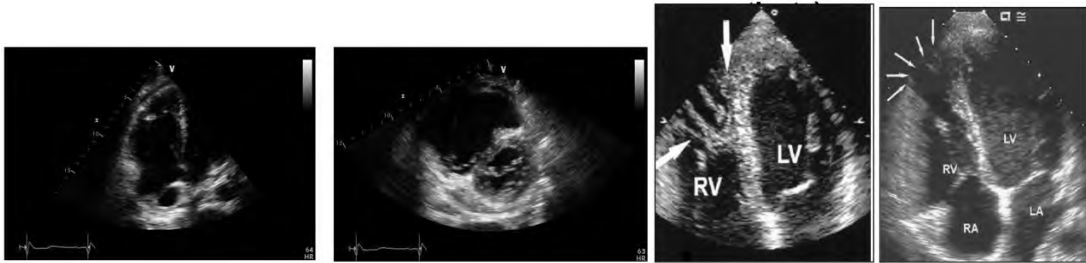


Image 9 et 10 : dilatation du VD, image 11 : hyper trabéculatation VD, image 12 : pseudo-anévrisme VD

Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

Il s'agit d'une technique hautement spécifique mais très peu sensible, notamment dans les phases précoces de la maladie où la dysfonction et dilatation VD sont encore absentes. La sensibilité pour la recherche des troubles de cinétique segmentaire peut être améliorée à l'aide de produit de contraste.<sup>22</sup>

### c. 2 L'imagerie par résonance magnétique

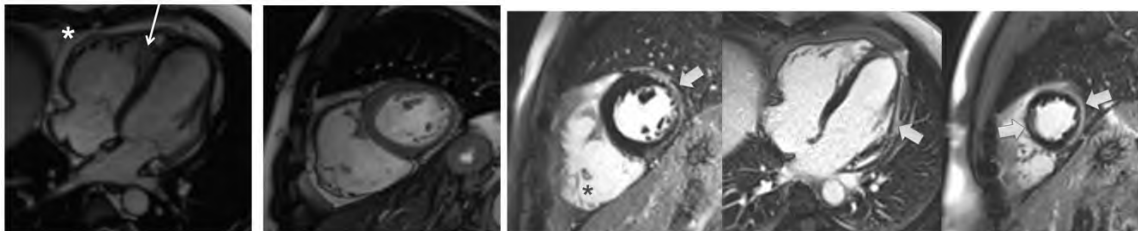


Image 13 et 14 : dilatation VD, hyper trabéculatation VD (flèche) et infiltration graisseuse de la paroi libre (\*)

Image 15, 16 et 17 : rehaussement sous épocardique de la paroi du VG

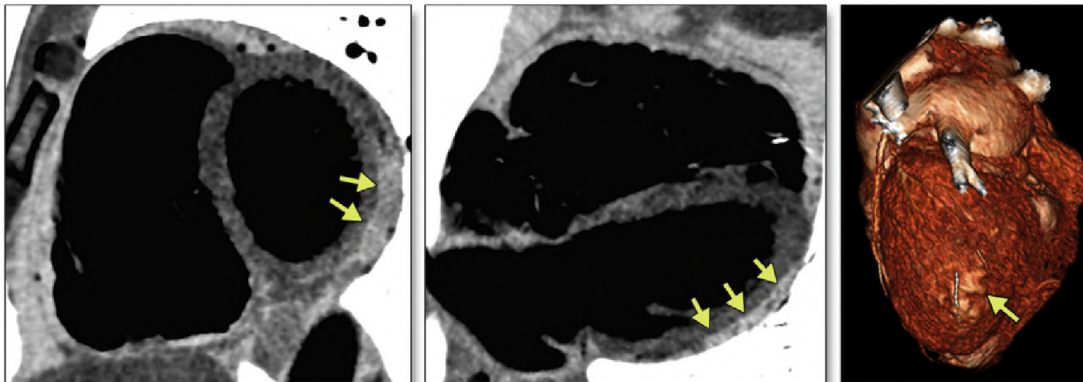
Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière

Le diagnostic de CAVD repose sur la mise en évidence des conséquences du remplacement fibro-adipeux intra myocardique car l'infiltration graisseuse de la paroi libre du VD est fréquente, peu spécifique et souvent difficile à visualiser.<sup>22</sup> Uniquement 39 % des patients avec une biopsie endomyocardique (BEM) positive et des anomalies de la carte de voltage du VD avaient également une anomalie de rehaussement au niveau de la paroi du VD à l'IRM cardiaque.<sup>45</sup> Les anomalies du VD les plus répandues étaient la dyskinésie basale de la paroi inférieure (94 % des patients) et la dyskinésie basale de la paroi antérieure (87% des patients).<sup>45</sup> La fibrose au point d'insertion du ventricule droit sur le septum interventriculaire n'est pas un élément en faveur d'une CAVD.<sup>20</sup>

### c. 3. Angiographie planaire du ventricule droit

Il s'agit du « *gold standard* » dans les techniques pour l'analyse morphologique du VD. Actuellement elle est souvent remplacée par les imageries de coupes moins invasives et plus sensibles.<sup>22</sup> Elle permet d'estimer le volume du VD et la FEVD. Elle peut être réalisée en même temps qu'une exploration endocavitaire ou une biopsie myocardique et peut donc ne pas nécessiter de procédure supplémentaire.<sup>46</sup>

### c. 4. Scanner cardiaque



*Images 18 et 19 : rehaussement sous épicaudique de la paroi du VG (flèches), dilatation du VD*

*Image 20 : reconstruction 3D d'un TDM cardiaque*

*Données : Hôpital de La Pitié Salpêtrière*

Le TDM cardiaque n'est pas inclus dans les critères TF 2010. Il bénéficie d'une bonne résolution spatiale avec ciné 4D et une faible irradiation, ce qui en fait une meilleure technique que l'angiographie planaire du VD. Cette technique est donc proposée aux patients ne pouvant pas bénéficier d'une IRM (arythmie sévère, claustrophobie ou défibrillateurs automatiques implantables) ou pour dans les suspicions de CAVD focale.<sup>22</sup>

Le TDM permet de différencier les zones homogènes de graisse ou de cicatrice intra-myocardique qui atténuent les tensions locales mais ne sont pas nécessairement arythmogènes des zones hétérogènes qui peuvent entraîner une conduction lente et un bloc de conduction fonctionnel, facilitant ainsi la survenue d'une TV réentrante.<sup>47</sup>

#### d) Critères d'arythmies

##### **CRITERE MAJEUR :**

La présence de TV monomorphes, soutenues ou non, de retard gauche est un critère majeur de CAVD. D'autant plus lorsqu'elles surviennent au niveau de l'infundibulum (avec axe inférieur). Même si le plus souvent, elles sont multifocales.<sup>18</sup>

Actuellement, la réalisation de test à l'Isoprotérénol peut être utilisé à visée diagnostique dans les CAVD. Il est basé sur la sensibilité de la pathologie à la stimulation adrénergique. En effet, le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire polymorphe avec prédominance à retard gauche est suggestif chez les patients sans atteintes morphologiques avec une bonne sensibilité (91,4%), une bonne valeur prédictive négative (99,1%) mais une valeur prédictive positive faible (43%). Cela prend son sens notamment au phase précoce de la maladie où l'atteinte morphologique peut ne pas être encore présente.<sup>48,22</sup>

Les patients présentant une arythmie ventriculaire à type de fibrillation ventriculaire (FV) comme mode d'entrée dans la maladie sont rares et significativement plus jeunes que ceux présentant une tachycardie ventriculaire (TV) monomorphe<sup>11</sup>. Les hypothèses soulevées étaient : celle d'un remodelage moléculaire des *gap junction* responsable d'une modification de l'amplitude et de la cinétique des canaux sodiques avec ralentissement des arythmies au fur et à mesure des années, la présence de substrat macroscopique en lien avec la fibrose myocardique responsable de zone de conduction lente et enfin un substrat pro-inflammatoire en phase aigue.<sup>11</sup> Quand bien même, il s'agit d'un mécanisme rare et imprévisible pouvant survenir à l'effort ou au repos.

##### **CRITERE MINEUR :**

La présence d'une extrasystolie ventriculaire (ESV) > 500 par 24 heures sur holter ECG est un critère mineur de CAVD.<sup>18</sup>

### e) Critères familiaux.

L'histoire familiale doit être recueillie sur 3 générations au moins.<sup>41</sup> La révision de la TFC en 2010 ont permis d'inclure les variants génétiques dans le critère familiale.<sup>18</sup>

#### **CRITERE MAJEUR :**

Il comprend les patients ayant un antécédent au premier degré de CAVD selon les critères de TFC 2010 ou à l'autopsie / chirurgie cardiaque ou un variant classe 4 / 5 connue.<sup>18</sup>

#### **CRITERE MINEUR :**

Il comprend les patients ayant un antécédent au premier degré de CAVD mais pour lequel on n'est pas certain que les critères TFC soient remplis, ou un antécédent de mort subite < 35 ans chez un apparenté du premier degré suspect d'être atteint d'une CAVD ou un antécédent au second degré de CAVD selon TFC 2010. <sup>18</sup>

### f) Résumé

Au total, chaque critère majeur compte 2 points et chaque critère mineur 1 point. Le diagnostic de CAVD est certain si score  $\geq 4$ , probable si  $\geq 3$  et possible si  $\geq 2$ .<sup>18</sup> Ce score est plus sensible pour le diagnostic des cas index.<sup>49</sup>

Bien que la plupart des patients présentent à la fois des anomalies à l'imagerie et à l'ECG, l'absence des critères TFC à l'ECG ne permet pas d'exclure la maladie chez les patients avec un génotype de CAVD positif (4% d'atteinte ETT sans atteinte ECG ; 16 % d'atteinte IRM sans atteinte ECG).<sup>50</sup>

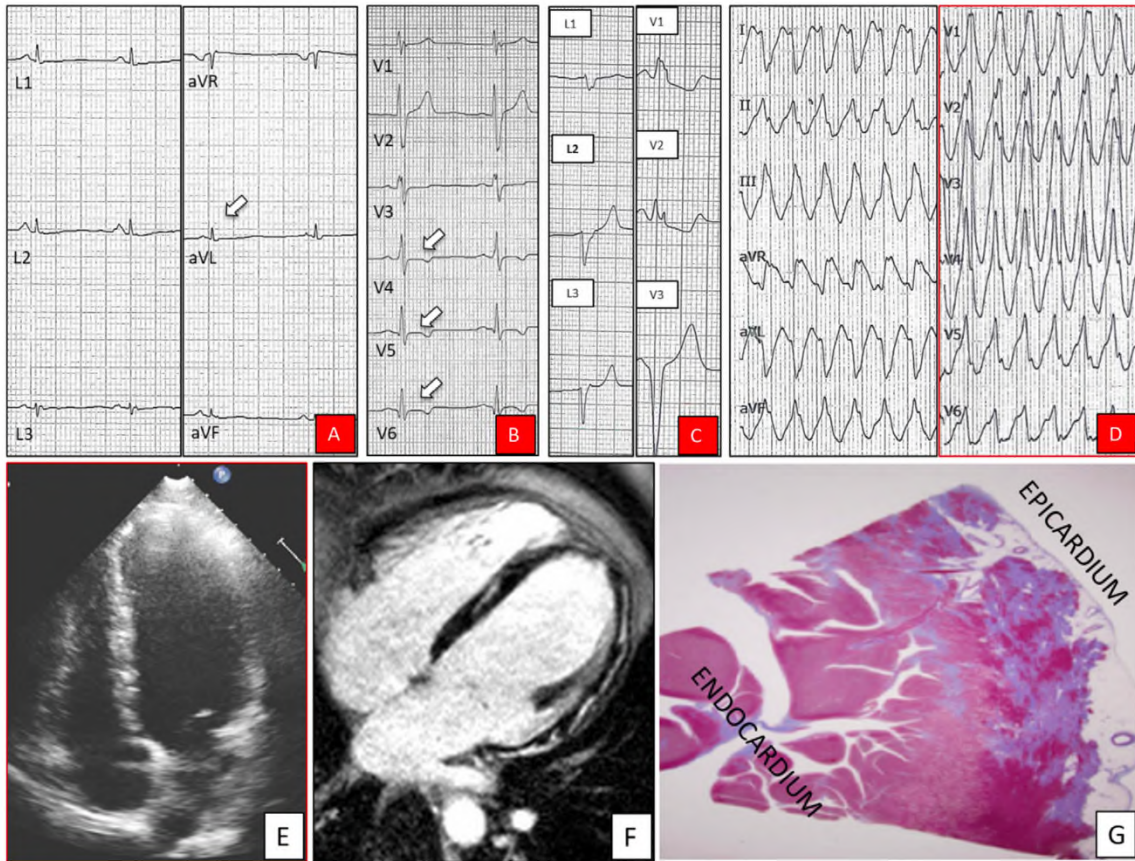
Enfin, du fait de son caractère invasif, la recommandation du groupe d'experts était de ne pas réaliser de cartographie du voltage électro anatomique en outil de diagnostic de routine, mais de limiter son utilisation aux patients bénéficiant d'une étude électrophysiologique et/ou une ablation par cathéter d'une TV soutenue chez qui la démonstration d'une arythmie réentrante cartographiée peut appuyer le diagnostic clinique.<sup>20</sup> Bien que l'étude de Delasnerie H, *et al.* ait retrouvé une meilleure sensibilité de la cartographie du VD que l'IRM pour la détection des CAVD (88 % de cicatrices à la cartographie contre 2/3 d'anomalie à l'IRM).<sup>51</sup>



<b>Modified Task Force Criteria for ARVC – Diagnostic Categories Major and Minor Criteria</b>		
Definite: 2 major OR 1 major and 2 minor, OR 4 minor criteria from different categories		
Borderline: 1 major and 1 minor, OR 3 minor criteria from different categories		
Possible: 1 major, OR 2 minor criteria from different categories		
	Major	Minor
<b>Global or regional dysfunction and structural alterations determined by echo, MRI, or RV angiography:</b>		
Echo	Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole): a) PLAX RVOT $\geq 32$ mm (PLAX/BSA $\geq 19$ mm/m <sup>2</sup> ) b) PSAX RVOT $\geq 36$ mm (PSAX/BSA $\geq 21$ mm/m <sup>2</sup> ) c) Fractional area change $\leq 33\%$	Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole): a) PLAX RVOT $\geq 29$ mm to $<32$ mm (PLAX/BSA $\geq 16$ to $<19$ mm/m <sup>2</sup> ) b) PSAX RVOT $\geq 32$ to $<36$ mm (PSAX/BSA $\geq 18$ to $<21$ mm/m <sup>2</sup> ) c) Fractional area change $>33$ to $\leq 40\%$
MRI	Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: a) Ratio RVEDV/BSA $\geq 110$ mL/m <sup>2</sup> (male), $\geq 100$ mL/m <sup>2</sup> (female) b) RVEF $\leq 40\%$	Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: a) Ratio RVEDV/BSA $\geq 100$ to $<110$ mL/m <sup>2</sup> (male), $\geq 90$ to $100$ mL/m <sup>2</sup> (female) b) RVEF $>40$ to $\leq 45\%$
RV angiography	Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm	
<b>Tissue characterization of wall</b>		
Endomyocardial biopsy showing fibrous replacement of the RV free wall myocardium in $\geq 1$ sample, with or without fatty replacement and with:	Residual myocytes $<60\%$ by morphometric analysis (or $<50\%$ if estimated)	Residual myocytes 60% to 75% by morphometric analysis (or 50% to 65% if estimated)
<b>Repolarization abnormalities</b>		
ECG	Inverted T waves in right precordial leads (V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , and V <sub>3</sub> ) or beyond in individuals $>14$ years of age (in the absence of complete RBBB QRS $\geq 120$ ms)	I. Inverted T waves in leads V <sub>1</sub> and V <sub>2</sub> in individuals $>14$ years of age (in the absence of complete RBBB) or in V <sub>4</sub> , V <sub>5</sub> , or V <sub>6</sub> . II. Inverted T waves in leads V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , V <sub>3</sub> , and V <sub>4</sub> in individuals $>14$ years of age in the presence of complete RBBB
<b>Depolarization/conduction abnormalities</b>		
ECG	Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V <sub>1</sub> to V <sub>3</sub> )	I. Late potentials by SAECG in $\geq 1$ of 3 parameters in the absence of QRS duration of $\geq 110$ ms on the standard ECG: a) Filtered QRS duration (fQRS) $\geq 114$ ms b) Duration of terminal QRS $<40$ $\mu$ V (low-amplitude signal duration) $\geq 38$ ms c) Root-mean-square voltage of terminal 40 ms $\leq 20$ $\mu$ V II. Terminal activation duration of QRS $\geq 55$ ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R' in V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , or V <sub>3</sub> in the absence of complete RBBB
<b>Arrhythmias</b>		
	Nonsustained or sustained VT of LBBB with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)	I. Nonsustained or sustained VT or RV outflow configuration, LBBB morphology with inferior axis (positive QRS in II, III and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis II. $>500$ ventricular extrasystoles per 24 hours (Holter)
<b>Family history</b>		
	I. ARVC confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force Criteria II. ARVC confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative III. Identification of a pathogenetic mutation categorized as associated or probably associated with ARVC in the patient under evaluation	I. History of ARVC in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force Criteria II. Premature sudden death ( $<35$ years of age) due to suspected ARVC in a first-degree relative III. ARVC confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

Tableau 5 : critères diagnostiques de la Task Force modifiés en 2010 par Marcus, F et al

**g) Atteinte du ventricule gauche : critères de Padua 2020**



*Image 21 : microvoltage dans les dérivations frontales, Image 22 : ondes T négatives en apico-latérales, Image 23 : ESV avec retard droit et axe inférieur, Image 24 : TV, Image 25 : évaluation ETT d'un ventricule gauche, Image 26 : rehaussement sous épocardique paroi latérale du VG à l'IRM, Image 27 : aspect d'infiltration avec nécroses cellulaires en coupe anatomopathologique. (Padua, et al. 2020)*

Les atteintes ventriculaires gauches sont fréquentes mais ne sont pas incluses dans les critères TFC 2010 et ne sont pas validées dans les recommandations ESC 2023. Il s'agit d'un problème car elles peuvent être sous diagnostiquées ou attribuées à d'autres pathologies (ex : myocardite avec cicatrice postérolatérale VG, cardiomyopathie dilatée (CMD)) avec comme conséquences un retard de génotypage et une prise en charge non adaptée.<sup>41,52</sup>

La reconnaissance des sous-types à dominance ventriculaire gauche et bi-ventriculaire a élargi le spectre de la maladie et a conduit à parler de cardiomyopathie arythmogène (CA) au sens

large ; ce qui reflète mieux l'évolution du concept d'une maladie myocardique non ischémique « cicatricielle ». <sup>53</sup> Ainsi, une nouvelle classification en 3 sous types a donc été proposée <sup>54</sup> :

(1) le phénotype CAVD original avec une atteinte prédominante du VD et aucune anomalie du VG (variante « dominante droite ») à répondant aux critères TFC 2010

(2) la variante phénotypique caractérisée par une atteinte égale des deux ventricules (« bi ventriculaire »)

(3) la variante phénotypique caractérisée par une atteinte prédominante du VG avec des anomalies mineures ou inexistantes du VD (« dominante gauche »), également appelée « cardiomyopathie ventriculaire gauche arythmogène »

La cicatrisation myocardique fibro-graisseuse représente la lésion myocardique caractéristique et le substrat arythmogène commun à toutes les variantes phénotypiques de la maladie. Elle est donc indispensable pour le diagnostic de cette pathologie. L'atteinte ventriculaire gauche affecte généralement la paroi libre du ventricule gauche, plus souvent de façon régional, avec une prédilection pour les zones postéro-latérales, notamment sous-épicaudiques. <sup>54</sup>

L'ECG est plus fréquemment marqué par un microvoltage des QRS dans les dérivations frontales et des ondes T plates ou négatives en inféro-latérale. <sup>54</sup>

L'échocardiographie cardiaque permet d'apprécier la dysfonction du VG et les troubles de cinétique. Par ailleurs, l'analyse de la déformation du VG (*strain longitudinale globale*) permet de détecter plus précocement les atteintes ventriculaires gauches chez les patients atteints de CAVD et serait associé à un pronostic plus péjoratif. <sup>55</sup>

L'IRM cardiaque permet la mise en évidence d'un rehaussement non ischémique affectant les couches sous-épicaudiques (moins souvent médio-myocardique) de la paroi libre du ventricule gauche, le plus souvent dans la région inféro-latérale. Il existe des spécificités orientant vers une origine génétique particulière, par exemple l'aspect de *ring* (« en anneau ») pour les variants pathogènes *DSP*. <sup>20</sup>

Sur le plan génétique, les variants dans les gènes *DSG2*, *DSC2*, *DES*, *DSP*, *LMNA* et *PLN* semblent plus souvent associés à des atteintes VG.<sup>9</sup>

Les critères de Padua ont été publiés 2020 pour affiner les critères de CA droite et/ou gauche en incluant des d'anomalies structurelles VD et VG. En 2024, Corrado D, *et al.* ont proposé de nouveaux critères pour tenter de mieux caractériser la CA avec comme pierre angulaire l'intégration à l'IRM du rehaussement tardif du VG (RT) pour la détection de la cicatrice myocardique et l'identification des variantes phénotypiques de la CA.

Les critères proposés pour caractériser une atteinte VG sont :

- Présence d'une dysfonction VG  $\pm$  dilatation du VG (critère mineure)
- Présence de rehaussement tardif (RT) VG à l'IRM : aspect de *ring* (critère majeur) ou atteinte de plus d'un ou deux segments de la paroi libre ou septum (critère mineur)  
Les atteintes focales, patchies ou les sites d'insertions du VD sur le VG au niveau septale sont exclues
- Présence d'ondes T négatives dans les précordiales gauches (V4 à V6) en absence de BBG (critère mineur)
- Présence d'un microvoltage des dérivations périphériques (en absence de diagnostics différentiels : amylose cardiaque, épanchement péricardique, emphysème pulmonaire, obésité) (critère majeur)
- Présences d'arythmies (critères mineurs) :
  - o > 500 ESV avec retard droit par jour ou induite par l'activité sportive,
  - o TV soutenue ou non avec retard droit,
  - o Antécédent d'arrêt cardio-respiratoire (ACR) sur FV ou TV soutenue de morphologie non connue.



European Task Force criteria for diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy.

Category	RV Phenotype	LV Phenotype
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm</li> </ul> <p><i>plus</i> one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex and BSA)*</li> </ul> <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms for age and sex)*</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Global LV systolic dysfunction, with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA)*</li> </ul>
	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall</li> </ul>	
II. Structural alterations	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrous replacement of the myocardium in <math>\geq 1</math> sample, with or without fatty tissue, at histology</li> </ul>	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>"Ring-like" LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of <math>\geq 3</math> segments (confirmed in 2 orthogonal views),</li> </ul> <p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of 1 or 2 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall, septum, or both (excluding patchy, focal or septal junctional LGE**)</li> </ul>
	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unequivocal RV LGE (confirmed in 2 orthogonal views) in <math>\geq 1</math> RV region(s) (excluding tricuspid valve)</li> </ul>	
III. Repolarization abnormalities	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Negative T waves in right precordial leads (<math>V_1</math>, <math>V_2</math>, and <math>V_3</math>) or beyond in individuals <math>\geq 14</math> year-old (in the absence of complete RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation)</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Negative T waves in left precordial leads (<math>V_4</math>-<math>V_6</math>) (in the absence of complete LBBB)</li> </ul>
	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Negative T waves in leads <math>V_1</math> and <math>V_2</math> in males <math>\geq 14</math> year-old (in the absence of RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation)</li> <li>Negative T waves beyond <math>V_3</math> in the presence of complete RBBB</li> <li>Negative T waves beyond <math>V_3</math> in individuals <math>&lt; 14</math> year-old</li> </ul>	
IV. Depolarization and conduction abnormalities	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (<math>V_1</math> to <math>V_3</math>)</li> <li>Terminal activation duration of QRS <math>\geq 55</math> ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in <math>V_1</math>, <math>V_2</math>, or <math>V_3</math> (in the absence of complete RBBB)</li> </ul>	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Low QRS voltages (<math>&lt; 0.5</math> mV peak to peak) in all limb leads in the absence of other causes (e.g. cardiac amyloidosis, obesity, emphysema, or pericardial effusion)</li> </ul>
	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology</li> </ul>	
V. Arrhythmias	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frequent ventricular extrasystoles (<math>&gt; 500</math> per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with non-inferior axis</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frequent (<math>&gt; 500</math> per 24 h) or exercise-induced ventricular extrasystoles with a RBBB morphology or multiple RBBB morphologies (excluding the "fascicular pattern")</li> <li>Non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern")</li> <li>History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology</li> </ul>
	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frequent ventricular extrasystoles (<math>&gt; 500</math> per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern")</li> <li>History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology</li> </ul>	
VI. Family history/genetics	<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identification of a pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation</li> <li>ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria</li> <li>ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative</li> </ul>	
	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identification of a likely-pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation</li> <li>History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria</li> <li>Premature sudden death (<math>&lt; 35</math> years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative</li> <li>ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative</li> </ul>	

Tableau 6 : Critères de CA droite et/ou gauche publié par Corrado, D et al en 2024

## 5) Diagnostic différentiel

Il est important d'éliminer les diagnostics différentiels de CAVD, à savoir<sup>21,10</sup> :

- Arythmies bénigne issue de la chambre de chasse du VD,
- Les phénocopies :
  - Cœur d'athlète,
  - Myocardites aiguës,
  - Sarcoïdose cardiaque,
  - Cardiomyopathie dilatée,
  - Maladie de Chagas,
  - Hypertension pulmonaire,
  - Maladie de Uhl,
  - Maladies responsables d'une surcharge volémique droite et/ou dilatation du ventriculaire droit : Infarctus du ventricule droit, anomalie d'Ebstein, la communication interauriculaire et le retour veineux anormal partiel, le shunt gauche-droit et l'agénésie péricardique.

L'IRM permet d'identifier les principales caractéristiques différenciant la CA et la cardiomyopathie dilatée (cardiomyopathies « non cicatricielles ») notamment en regard de l'atteinte du VG via l'étendue et la distribution régionale de la fibrose myocardique (rehaussement gadolinium), et la relation entre la quantité de RT et le dysfonctionnement systolique du VG. En effet, dans les CMD l'altération de la fonction systolique, avec ou sans dilatation ventriculaire, n'est pas liée à la fibrose myocardique.<sup>56</sup>

Le diagnostic différentiel des arythmies bénignes de la chambre de chasse du VD peut être complexe. Cependant, il existe plusieurs critères en faveur d'une origine bénigne à ces arythmies avec une bonne sensibilité : présence d'un notch du QRS, durée du QRS  $\geq 120$  ms en D1 et une transition tardive  $\geq V5$ .<sup>57,58,22</sup>

## 6) Traitement et prise en charge

Les 2 principaux axes de prise en charge de la CAVD sont orientés vers la prévention de la mort subite et le traitement des arythmies ventriculaires ainsi que la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Une attention particulière est portée à la pratique sportive du fait de son effet aggravant sur la pathologie.

### a) Pratique sportive

Avoidance of high-intensity exercise, including competitive sport, may be considered in genotype-positive/phenotype-negative individuals in families with ARVC. <sup>1111,1116,1117</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Regular low- to moderate-intensity exercise is recommended in all able individuals with cardiomyopathy.	<b>I</b>	<b>C</b>
Moderate- and/or high-intensity exercise, including competitive sport, is not recommended in individuals with ARVC. <sup>181,1111-1114</sup>	<b>III</b>	<b>B</b>

*Tableau 7 : recommandation ESC 2023 la pratique sportive et CAVD (Arbelo, E et al)*

Dès le début des années 2000, le rôle de l'activité physique intense est mise en avant comme facteur favorisant la pénétrance et la sévérité de la maladie mais également les arythmies ventriculaires par le biais de la stimulation adrénérergique avec un risque multiplié par 5,4.<sup>16,59</sup> En revanche son rôle dans la progression de l'insuffisance cardiaque n'est pas clair.<sup>60</sup> Mais il pourrait favoriser l'apoptose cellulaire et la progression globale de la maladie secondairement au remodelage ventriculaire droit et à la pression exercer sur les desmosomes.<sup>61</sup>

Il est donc recommandé aux personnes atteintes de CAVD de limiter leur activité physique en contre-indiquant les exercices physiques intenses et les activités sportives de compétition en raison de l'impact causé sur le cœur droit et de la décharge adrénérergique. En ce qui concerne les patients avec un génotype positif mais une absence de phénotype clinique, l'adaptation de l'activité sportive est réalisée au cas par cas.<sup>41,62,63</sup>

Actuellement, il est donc conseillé d'encadrer la pratique sportive d'une surveillance au moins annuelle sous couvert d'un traitement bêtabloquant avec bonne observance et la réalisation d'un test d'effort maquillé. L'échauffement est conseillé ainsi que l'arrêt progressif et une bonne hydratation. Enfin, il est préconisé que les lieux de la pratique sportive soient équipés d'un défibrillateur semi-automatique.<sup>10</sup>

## **b) Grossesse**

La grossesse doit être encadrée par une équipe pluridisciplinaire de cardiologues et gynécologues obstétriciens. Si un traitement bêtabloquant est initié avant la grossesse, il doit être poursuivi tout du long avec une surveillance particulière du nouveau-né à la naissance (risque de bradycardie et d'hypoglycémie). La majorité des personnes atteintes de CAVD tolèrent bien la grossesse sans complications.<sup>64</sup> En 2016, une étude a rapporté que 13 % des personnes atteintes de CAVD présentaient des arythmies ventriculaires et 5 % une insuffisance cardiaque<sup>65</sup>, plus tard en 2020 une autre étude a mis en évidence que le risque de développer des arythmies ventriculaires concernait surtout les deux années post-partum chez les femmes atteintes d'une CAVD avec seulement deux événements survenus pendant la grossesse.

## **c) Risque rythmique**

Il s'agit d'une des principales causes de mort subite du sujet jeune, notamment sportif.<sup>66</sup> Le risque d'arythmie maligne débute dans l'adolescence jusqu'à un âge avancé avec un pic à 20 – 40 ans.<sup>67</sup> La mort subite est responsable de 14% à 42% des décès chez les patients âgés de moins de 35 ans. Les hommes ont tendance à faire des troubles du rythme ventriculaire plus tôt que les femmes.<sup>61</sup> Une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 %, une exploration endocavitaire avec stimulation positive (SVP) et une activité physique > 6 h/semaine sont possiblement des facteurs prédictifs indépendants d'arythmie ventriculaires, alors que les patients asymptomatiques au moment du diagnostic présenteraient un faible risque.<sup>61</sup> Récemment, la présence d'une cicatrice myocardique caractérisée par un rehaussement tardif au gadolinium VG a été révélé comme un facteur prédictif significatif indépendant et fort d'arythmies ventriculaires et de mort subite, avec une valeur prédictive négative élevée. Il n'est en revanche pour l'instant pas encore inclus dans les différents scores rythmiques.<sup>68</sup>

Il existe également un risque de troubles du rythme supraventriculaire (notamment de fibrillation atriale) avec une médiane d'apparition à 50 ans, d'autant plus fréquente que le phénotype clinique est sévère<sup>62</sup> pouvant aggraver le tableau d'insuffisance cardiaque.<sup>67</sup>



	Facteur de risque d'arythmie létale	Facteur de risque d'arythmie (TV et/ou FV)
Patient	Age jeune	Sexe masculin
Arythmies	Syncopes	SVP + TVNS
Myocarde	Dysfonction VG	Dysfonction VG Dysfonction VD
ECG		Dispersion de QRS ou T Ondes T négatives Fragmentation du QRS Extension du substrat électrophysiologique
Génétique	Gènes :TMEM 43, PLN	Doubles mutations
Autre		Sport intensif

Tableau 8 : facteurs de risque rythmique dans la CAVD selon Corrado, D et al., 2015.

### c.1. ARVC risk score : score de risque rythmique

Au fil des années, plusieurs scores de risque rythmique ont vu le jour dans l'optique d'évaluer la nécessité de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire.

En 2019, Cadrin-Tourigny, J et al., ont proposé un nouveau modèle de prédiction du risque d'arythmies ventriculaires à 5 ans basé sur les données rétrospectives d'une cohorte de 528 patients atteints de CAVD en prévention primaire. Ce score comprend 7 variables : sexe, âge, syncope cardiaque récente (< 6 mois), TV non soutenue, nombre d'ESV sur 24 heures, nombre de dérivations avec inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales et inférieures, et fraction d'éjection du ventricule droit.<sup>41</sup> En 2021, ils proposent un autre modèle pour la prédiction du risque à 5 ans d'arythmies ventriculaires malignes (mort cardiaque subite, mort cardiaque subite avortée, tachycardie ventriculaire >250 battements par minute/fibrillation ventriculaire) avec uniquement 4 paramètres utilisés comprenant : l'âge, le sexe masculin, le nombre de complexes ventriculaires prématurés et le nombre de dérivations avec inversion de l'onde T.<sup>69,70</sup>

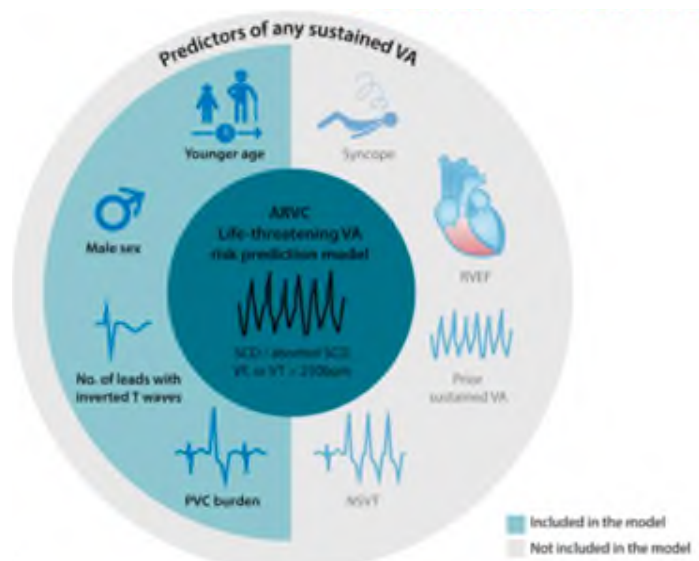


Image 28 : score de prédiction d'arythmie ventriculaire CAVD (Cadrin-Tourigny, J et al. 2019) ainsi que d'arythmies ventriculaires malignes (Cadrin-Tourigny, J et al. 2021).

Le calculateur est disponible sur le site : <https://www.ARVCrisk.com>

Cependant, l'utilisation du score est limitée par le risque de surestimation des morts subites chez les patients à faibles risques avec implantation d'un DAI à tort, l'absence de validation par des études externes prospectives et le fait qu'il repose sur une population de patients adultes > 14 ans atteints d'une forme classique dominante droite répondant aux critères de TFC 2010. Il n'est donc pas applicable en pédiatrie et chez les patients avec une atteinte bi ventriculaire ou gauche dominante.<sup>71</sup>

In patients with ARVC and symptoms highly suspicious for VA, PES may be considered for risk stratification. <sup>695,705</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
--	------------	----------

Tableau 8 : place de la SVP dans le diagnostic des CAVD selon les ESC 2022 de morts subites et arythmies ventriculaire (Keppenfeld, K et al)

La place de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) n'est pas claire.<sup>41</sup> En effet, elle n'avait pas été introduite dans le calcul initial du score car il s'agit d'un acte invasif pour lequel la reproductibilité n'était pas certaine avec une mauvaise appréciation du risque de mort subite.<sup>72</sup>

En 2018, Maupain, C *et al*, retrouve une un risque 3 fois plus élevée d'arythmies ventriculaires soutenues chez les patients avec une SVP positive. En revanche, la sensibilité pour la prédiction des morts subites était faible (20 %).<sup>58</sup> De même, Gasperetti, A *et al*. ont trouvé en 2022 que les patients chez qui des arythmies soutenues étaient induites pendant la SVP, le risque d'événements ventriculaires soutenus était 4 fois plus élevé pendant le suivi et que cette dernière avait une haute VPN à 93 % chez les patients à risque bas et intermédiaires à 5 ans.<sup>73</sup> Ceci suggère donc que la SVP peut être utile pour identifier un substrat pour le développement de TV monomorphes réentrantes mais qu'elle n'est pas fiable pour prédire les événements arythmiques létaux et les morts subites.<sup>58,69</sup>

Pour l'heure, elle est surtout réalisée au moment des procédures d'ablation ( $\pm$  associée à des fortes doses d'isoproténérol) dans le but de localiser au mieux les circuits de TV à ablater.<sup>41,74</sup>

Il faut garder en tête que la CAVD étant une maladie évolutive, le risque rythmique doit être régulièrement réévalué au cours du suivi.

### c.2. Traitements médicamenteux

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Beta-blocker therapy is recommended in ARVC patients with VE, NSVT, and VT. <sup>920-922</sup>	I	C
Amiodarone should be considered when regular beta-blocker therapy fails to control arrhythmia-related symptoms in patients with ARVC. <sup>921,922</sup>	IIa	C
Flecainide in addition to beta-blockers should be considered when single agent treatment has failed to control arrhythmia-related symptoms in patients with ARVC. <sup>923,924</sup>	IIa	C

Tableau 9 : traitement médicamenteux de la CAVD dans les recommandations ESC 2023 (Arbelo, E *et al*)

Actuellement, les recommandations ESC 2023 proposent l'introduction d'un traitement bêtabloquants en première ligne chez les patients avec une CAVD et des troubles du rythme ventriculaire. L'intérêt principal vient de son action sur le tonus adrénergique, notamment à l'effort. Il doit être titré jusqu'à la dose maximale tolérée avec contrôle de l'efficacité par une épreuve d'effort.

Les autres traitements en seconde ligne, en cas d'échec du traitement bêtabloquants seuls, comprennent :

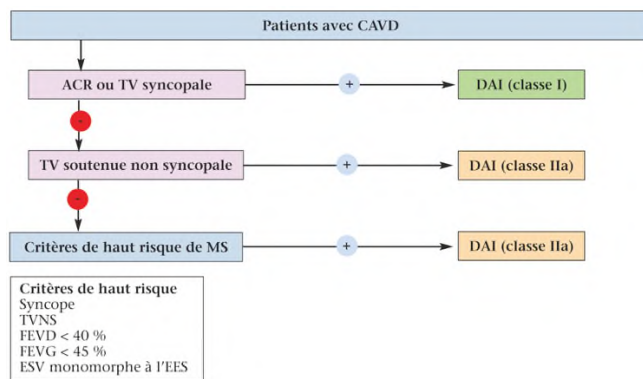
- L'amiodarone : qui a prouvé une bonne efficacité dans la réduction des TV et ESV dans une cohorte nord-américaine.<sup>75</sup> Mais qui présente un facteur limitant lié aux nombreux effets indésirables cumulatifs et à l'âge jeune des patients atteints de CAVD.
- L'association de flécaïne au bêbloquant : récemment intégré dans les recommandations dans les suites de l'étude sur la cohorte de la Pitié Salpêtrière qui a trouvé une bonne efficacité sur la charge en ESV et l'inductibilité de la SVP avec une bonne tolérance.<sup>10,76</sup>

Le sotalol est quant à lui également en seconde ligne mais n'apparaît plus dans les dernières recommandations de 2023 sur les cardiomyopathies devant une efficacité incertaine.<sup>10</sup>

### c.3. Défibrillateur automatique implantable

L'implantation du défibrillateur automatique est un vrai challenge thérapeutique avec une évaluation de la balance bénéfice risque nécessaire notamment en prévention primaire. Celle-ci doit être une décision partagée et tenir compte des effets indésirables connus liés à la procédure d'implantation, aux remplacements de DAI, aux problèmes de sonde et aux chocs inappropriés, le risque de complications liés au défibrillateur étant évalué à 20 % à 10 ans.<sup>77,10,62</sup>

En prévention primaire, on différencie plusieurs sous-groupes de patients en fonction du risque rythmique basé sur : *ARVC risk score 2019* et la présence de critères de haut risque (syncope, TVNS, FEVD < 40%, FEVG < 45 %, ESV à la SVP).<sup>10,62,69,74</sup> Les patients à risque intermédiaires (1 à 2 % d'arythmies ventriculaires par an) doivent bénéficier d'une discussion au cas par cas avec ajout d'examens supplémentaires pour renforcer la décision finale (IRM, SVP, holter ECG).<sup>20</sup>



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>Secondary prevention</b>		
An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with ARVC who have survived a cardiac arrest or have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability. <sup>939,943,944,948,949</sup>	I	A
An ICD should be considered in ARVC patients who have suffered a haemodynamically tolerated VT. <sup>522,939,943–945,948–950</sup>	IIa	B
<b>Primary prevention</b>		
High-risk features <sup>c</sup> should be considered to aid individualized decision-making for ICD implantation in patients with ARVC. <sup>538,939</sup>	IIa	B
The updated 2019 ARVC risk calculator should be considered to aid individualized decision-making for ICD implantation in patients with ARVC. <sup>4524,526,536–539</sup>	IIa	B

Image 29 et tableau 10 : place du DAI dans la CAVD, recommandation ESC 2023 des cardiomyopathies (Arbelo, E et al)

En prévention secondaire, l’indication au DAI est formelle en cas d’ACR ressuscité / mort subite ou de TV syncopale / mal tolérée sur le plan hémodynamique. Elle est également recommandée chez les patients présentant des TV soutenues non syncopales nombreuses malgré traitement médical optimal.<sup>10,74</sup> Cependant, une étude menée en 2021 visant à réaliser une ablation de TV en première intention chez les patients non porteurs de DAI et victimes de TV soutenues bien tolérées ne retrouvaient pas d’événements rythmiques fatals au cours du suivi, malgré un taux de récidence à 29 % ce qui suggère qu’une ablation de TV pourrait être envisager en première intention dans cette population.<sup>78</sup>

En ce qui concerne le type de prothèse implanté (endocavitaire ou sous cutané), les 2 types de prothèse ont une bonne efficacité chez les patients atteints d’une cardiomyopathie. On retrouve 20 % de chocs inappropriés au cours du suivi chez les patients porteurs de défibrillateur sous cutanés. Mais il n’y a pas de différence de chocs inappropriés entre les DAI endocavitaires et sous-cutanés. Les DAI endocavitaires possèdent l’avantage de pouvoir réaliser des ATP (stimulations anti tachycardiques) mais chez les patients jeunes il est responsable de lésions du capital veineux et d’une majoration du risque infectieux par changement itératifs des boîtiers. Le DAI sous cutanée quant à lui diminue les risques sus cités, avec le principal problème d’un risque de sous détection et de non éligibilité secondaire au microvoltage des QRS qui évolue dans le temps.<sup>20,79</sup>

#### c.4. Ablation par cathéter

<p>Catheter ablation with availability for epicardial approach guided by 3D electroanatomical mapping of VT should be considered in ARVC patients with incessant VT or frequent appropriate ICD interventions for VT despite pharmacological therapy with beta-blockers.<sup>925,929-934</sup></p>	IIa	C	© ESC 2023
--	-----	---	------------

Tableau 11 : place de l'ablation de TV dans la CAVD, recommandation ESC 2023 des cardiomyopathies (Arbelo, E et al)

Les premiers cas de fulgurations réalisés par Fontaine, G et *al.*, en 1989 ont permis de montrer la possibilité de traiter les tachycardies ventriculaires chez les patients atteints de CAVD par ablation.<sup>80</sup>

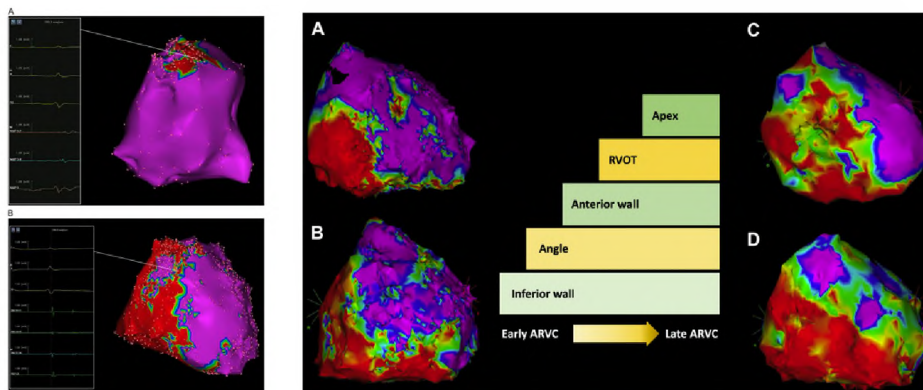


Image 30 : cartographie 3D endocardique (image haute) et épicaudique (image basse) d'une CAVD

Image 31 : extension en cartographie 3D d'une cicatrice épicaudique liée à une CAVD Philips, B et al. 2015

La physiopathologie de la CAVD est intéressante dans la stratégie d'ablation. En effet, 70 % des circuits de TV sont épicaudiques et situés dans la région sous tricuspudienne puis dans la chambre de chasse du VD. A la phase initiale de la maladie, on ne retrouve pas de cicatrice endocavitaire chez 30 % des patients.<sup>81</sup> L'évolution se fait du sous-épicaud vers le sous-endocarde avec des cicatrices devenant transmurales responsables de zones de conduction lente et de tachycardies macroréentrantes.<sup>82</sup> L'association d'une ablation endocavitaire et épicaudique est donc intéressante pour améliorer le rendement des procédures d'ablation.<sup>81</sup>

Actuellement, les recommandations européennes de prise en charge des morts subites et arythmies ventriculaires préconisent la réalisation d'une ablation épiscopardique ± endocardique avec guidage en cartographie 3D chez les patients porteurs d'une CAVD avec TV incessantes ou chocs électriques appropriés nombreux malgré traitement optimal.<sup>10,74</sup>

L'ablation, notamment épiscopardique, doit se faire dans un centre d'expertise avec plateau technique suffisant permettant la réalisation d'une ponction épiscopardique si nécessaire. De plus la réalisation d'une imagerie cardiaque au préalable permettant l'analyse de la distribution des cicatrices, graisses épiscopardiques et des artères coronaires serait intéressante pour cibler au mieux les cibles d'ablation, même si cela ne fait pas encore partie des pratiques courantes.<sup>82</sup> L'ablation, même réalisée dans un centre expert, présente environ 30 à 50 % de récives en cas d'abord endocardique seul. Elle diminue la charge en arythmie ventriculaire de façon significative, même chez les patients présentant des récives y compris chez les patients avec antécédant d'orage rythmique.<sup>83</sup> Bien que les reprises d'ablations soient fréquentes, il n'y a ce jour aucune preuve d'avantage cumulatif sur les taux de survie sans TV associés aux procédures répétées.<sup>82</sup> Enfin, il a été trouvé que patients porteurs d'un variant génétique pathogène ou probablement pathogène présentent des cicatrices plus nombreuses et plus étendues sur la cartographie électro-anatomique que les patients sans variant identifié.<sup>48</sup>

#### **d) Risque d'insuffisance cardiaque**

Les manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque dans la CAVD sont hétérogènes et progressives au cours du temps. Elle est associée à 50 % des décès.<sup>84</sup> Environ 10 % des patients atteints d'une CAVD évoluent vers de l'insuffisance cardiaque droite et/ou gauche terminale. L'âge médian au diagnostic est de 37 ans (5-54 ans selon les études). Les patients avec une atteinte étendue au moment du diagnostic et notamment une dysfonction bi-ventriculaire d'emblée sont plus à risque d'évoluer vers de l'insuffisance cardiaque terminale.<sup>60</sup> Gilotra, N et al, retrouve en 2017 une prédominance du sexe féminin dans l'évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale.

L'atteinte ventriculaire gauche peut être d'emblée présente notamment en fonction du type de variant (*DSP*, *DG2*) mais également secondaire à une dilatation avec dysfonction VD majeur en raison de l'interdépendance VD-VG.<sup>60</sup> Sur le plan génétique, les variants P/PP dans les

gènes *DSP*, *DSG2*, *LMNA* ou *PLN* semblent être associé à une dysfonction ventriculaire gauche avec insuffisance cardiaque.<sup>60</sup>

#### d.1. Traitements médicamenteux

Actuellement, les dernières recommandations ESC 2021 et 2023 ne proposent aucune prise en charge spécifique pour les patients avec IC à FEVG préservée ou non associée à une dysfonction ventriculaire droite, ni pour les dysfonctions ventriculaires droites isolées dans le cadre des cardiomyopathies.<sup>85</sup> Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne la place des bêtabloquants, des IEC ou ARAII. Seule l'étude *TOPCAT* a trouvé une amélioration de la fraction de raccourcissement du VD chez les patients traités pas anti-aldostérone *en comparaison au placebo*.<sup>86</sup>

#### d.2. Assistance et transplantation cardiaque

Recommendation	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Mechanical circulatory support therapy should be considered in selected cardiomyopathy patients with advanced heart failure (NYHA class III–IV) despite optimal pharmacological and device treatment, who are otherwise suitable for heart transplantation, to improve symptoms and reduce the risk of heart failure hospitalization from worsening heart failure and premature death while awaiting a transplant. <sup>320–324</sup>	IIa	B
Mechanical circulatory support therapy should be considered in selected cardiomyopathy patients with advanced heart failure (NYHA class III–IV) despite optimal pharmacological and device therapy, who are not eligible for cardiac transplantation or other surgical options, and without severe right ventricular dysfunction, to reduce the risk of death and improve symptoms. <sup>321,325–330</sup>	IIa	B

© ESC 2023

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Orthotopic cardiac transplantation is recommended for eligible cardiomyopathy patients with advanced heart failure (NYHA class III–IV) or intractable ventricular arrhythmia refractory to medical/invasive/device therapy, and who do not have absolute contraindications. <sup>317–319</sup>	I	C

© ESC 2023

Tableau 12 : places de la transplantation cardiaque dans la CAVD selon recommandations ESC 2023 des cardiomyopathies (Arbelo, E et al)



L'évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale nécessitant une transplantation est lente (9 à 17 ans selon les études) et rare (< 5 %).<sup>60</sup> La transplantation cardiaque est un traitement curatif pour la CAVD, mais en raison des arythmies ventriculaires fréquentes et de la pathologie prédominante du VD, les patients nécessitent des considérations particulières en ce qui concerne le moment de l'évaluation, les options de soutien hémodynamique et la qualification pour l'inscription sur la liste d'attente.<sup>87</sup> Le taux de survie un an après la transplantation cardiaque était de 74 %.<sup>88</sup>

Les patients atteints de CAVD qui ont fini par avoir besoin d'une transplantation cardiaque présentaient pour la plupart une maladie étendue avec une dysfonction bi ventriculaire au moment du diagnostic. D'après une étude réalisée sur des patients transplantés à La Pitié Salpêtrière, 50 % des patients avaient une dysfonction VG au moment du diagnostic, deux tiers avaient des ondes T négatives étendues et 43 % avait un antécédent de TV soutenue.<sup>88</sup> La moitié des patients inscrit sur liste de transplantation faisait des troubles du rythme supraventriculaire à type de fibrillation atriale suggérant une probable aggravation de la maladie par cette dernière.<sup>60</sup> En revanche, seul 20 % des patients pratiquaient une activité physique intense un tiers avait bénéficié d'une ablation de TV suggérant qu'il n'y a probablement pas d'association avec l'évolution vers l'insuffisance cardiaque.

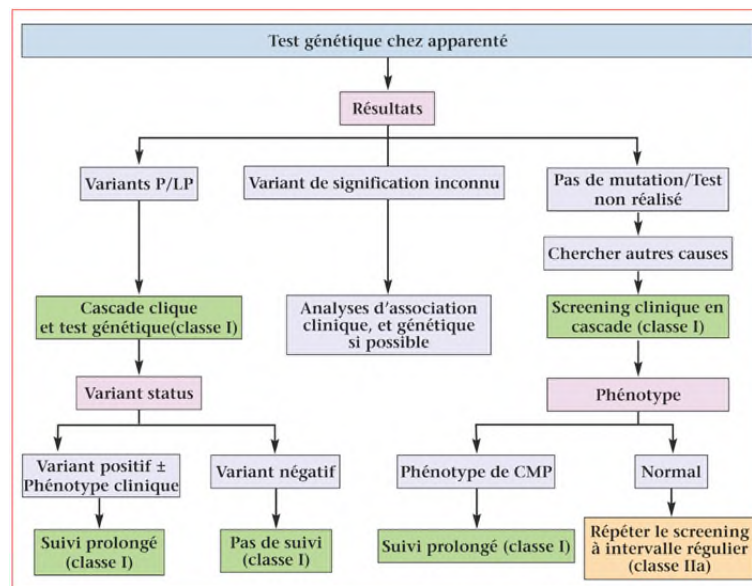
#### **e) Recherche et avenir**

Les thérapies ciblant les effets primaires des variants (dysfonctionnement des desmosomes), les modulateurs ciblant les effets secondaires des variants (nécrose des cardiomyocytes, inflammation et fibrose) et les thérapies ciblant l'insuffisance cardiaque et les arythmies ventriculaires sont à l'étude dans le traitement des CAVD.<sup>24</sup>

Pour les porteurs de variants pathogènes *DSG2*, en 2020, Schinner, C *et al.* ont pour la première fois appliquer des peptides à visée de stabilisation des *DSG2 in vitro* ayant pour conséquence une stabilisation des liaisons *DSG2* au sein des cardiomyocytes vivants, une majoration de l'adhésion cellulaire et une amélioration des signes intracellulaires émanant des gap junctions. Ceci pourrait être un traitement prometteur pour la prise en charge des arythmies chez les patients avec CAVD porteur d'un variant *DSG2*.<sup>7</sup>

## 7) Prise en charge des apparentés

Là encore la génétique est au centre de la démarche. En effet les recommandations actuelles préconisent que la présence d'un variant P/PP possiblement en lien avec le phénotype clinique doit être recherchée chez les apparentés au premier degré puis en cascade en fonction de sa présence ou non. L'absence de ce variant chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré d'un cas index porteur d'un variant permet de lever la surveillance. En revanche, l'absence de variant chez le cas index n'élimine en rien une possibilité de transmission génétique. Ainsi les apparentés devront poursuivre un suivi cardiologique régulier tout au long de leur vie.<sup>9</sup> En cas de variants de pathogénicité indéterminée (VSI, classe 3), la recherche chez les apparentés atteints peut être intéressante pour analyse de la ségrégation familiale des apparentés du 1<sup>er</sup> degré (reclassement possible). En revanche elle ne peut pas être utilisée pour faire du diagnostic pré symptomatique chez les apparentés non atteints.<sup>10</sup>



*Image 32 : schéma de la prise en charge des apparentés des patients atteints de CAVD*

*(Arbelo, E et al 2023)*

## 8) Suivi

Actuellement les recommandations préconisent chez les patients atteints de CAVD<sup>10</sup> :

- Examen clinique, avec un ECG 12 dérivations et une échocardiographie : tous les 1 à 2 ans, ou plus tôt si les patients se plaignent de nouveaux symptômes.

- Un Holter ECG est recommandé tous les 1 à 2 ans chez la plupart des patients pour détecter les arythmies atriales et ventriculaires asymptomatiques, et en cas de syncope ou de palpitations.
- Une IRM cardiaque doit être envisagée tous les 2 à 5 ans ou plus fréquemment chez les patients dont la maladie évolue.
- L'épreuve d'effort avec mesure de la consommation maximale d'oxygène à l'effort peut fournir des preuves objectives de l'aggravation fonctionnelle de la maladie, mais ne doit être effectuée que tous les 2 à 3 ans, à moins qu'il n'y ait une évolution dans les symptômes.

#### 9) Cas particulier : CAVD chez les enfants

La CAVD est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte, il y a donc très peu de données disponibles actuellement.<sup>89</sup> Vingt pourcent des enfants présentant une CAVD ont un antécédant dans la famille de CAVD.<sup>89</sup> Les études récentes suggèrent que 15 % des patients dont l'entrée dans la maladie se déroule dans l'enfance développent une maladie plus sévère, avec une progression rapide, un plus mauvais pronostic et un risque accru de mort subite dans le suivi. On note également une propension plus élevée de myocardites aiguës dans cette population (10%)<sup>10,89</sup> Toutefois, l'entrée dans la maladie est rarement grave avec seulement 3% de morts subites révélatrices.<sup>89</sup> Chez les enfants de moins de 12 ans (avant puberté), le phénotype clinique était le plus souvent de l'insuffisance cardiaque avec une atteinte ventriculaire gauche ou bi-ventriculaire. L'évolution est plus défavorable que chez les enfants de plus de 12 ans du fait de nombreuses hospitalisations pour insuffisances cardiaques au cours du suivi et un taux de transplantation ou de décès plus important (33 % contre 3 %  $p = 0,01$ ). La transplantation survenait environ  $1,4 \pm 0,9$  ans après les premiers symptômes. Chez les enfants de plus de 12 ans, le phénotype clinique est plus proche du phénotype adulte avec une atteinte ventriculaire droite prédominante et plus d'arythmies au moment du diagnostic.<sup>89</sup>

Le dépistage clinique ± génétique est préconisé à partir de l'âge de 10 ans chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré dans les dernières recommandations.<sup>10</sup> Malheureusement, il existe encore un retard de diagnostic dans cette population de  $9 \pm 6$  ans.<sup>89</sup>

Sur le plan génétique, les rares études réalisées retrouvent un variant génétique pathogène dans 70 % des cas, le gène *PKP2* étant le plus fréquent. Les enfants de moins de 12 ans étaient plus fréquemment porteurs de variant *DSP*, tandis que les plus de 12 ans du gène *PKP2*, ce qui correspond bien au phénotypique clinique retrouvé dans ses 2 groupes.<sup>89</sup>

Les thérapies de l'insuffisance cardiaque couramment utilisées chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque à ventriculaire gauche altérée sont les IEC (ou ARAII), les bêtabloquants, les diurétiques et les antagonistes de l'aldostérone. Récemment avec l'étude *PANORAMA-HF* a permis de valider l'introduction des inhibiteurs de du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNI) pour les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique âgés de 1 an et plus. Il n'existe en revanche aucun essai clinique ni aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs du SGLT-2 chez les enfants.<sup>10</sup>

Les critères d'applicabilité de la TFC 2010 dans la population pédiatrique sont limités car reposant sur des études où la population pédiatrique < 14 ans était exclue.

#### IV. Lien avec les myocardites aiguës ?

Depuis quelques années, l'hypothèse de facteurs de prédispositions génétiques dans les myocardites aiguës a émergé. Les données récentes de la littérature ont montré que les variants génétiques codant pour des protéines structurelles, en particulier les protéines desmosomales et sarcomériques<sup>92</sup>, peuvent prédisposer à la myocardite aiguë et récurrente tout en influant sur la gravité de la maladie.<sup>90-92</sup> De plus, il a été démontré qu'il existe un chevauchement des variants génétiques prédisposant à la myocardite aiguë et à la cardiomyopathie arythmogène héréditaire. Des variants pathogènes ou probablement pathogènes dans des gènes classiquement associés à la cardiomyopathie dilatée (DCM) et à la cardiomyopathie arythmogène sont ainsi identifiés chez 8 à 22 % des patients présentant une myocardite aiguë. Dans un sous-ensemble de patients atteints de myocardite aiguë et présentant des arythmies ventriculaires ou des anomalies du ventricule droit<sup>93</sup>, des antécédents familiaux de mort subite, de myocardite ou de cardiomyopathie<sup>91</sup>, une myocardite sévère<sup>92</sup> ou une myocardite récurrente<sup>94</sup>, la prévalence des variants pathogènes ou probablement pathogènes variait de 33 à 78 %. Dans une série de cas impliquant 36 patients atteints de myocardite lymphocytaire prouvée par biopsie, 36 % étaient porteurs de variants tronquant dans des gènes associés à la cardiomyopathie.<sup>95</sup> Récemment, on

retrouvait 64 % de variants P/PP chez les myocardites non compliquées, contre 58 % de variants dans les gènes du sarcomères pour les myocardites aiguës compliquées. Ceci souligne une fois de plus l'overlaps génétique majeur entre les différentes cardiomyopathies<sup>36</sup>

Il y a donc un réel intérêt futur à l'identification de ces variants génétiques dans les myocardites car de nombreuses implications cliniques en particulier sur la prise en charge rythmique et les indications d'implantation de défibrillateur<sup>15</sup> que sur la prise en charge familiale et les restrictions sportives sont à réfléchir.

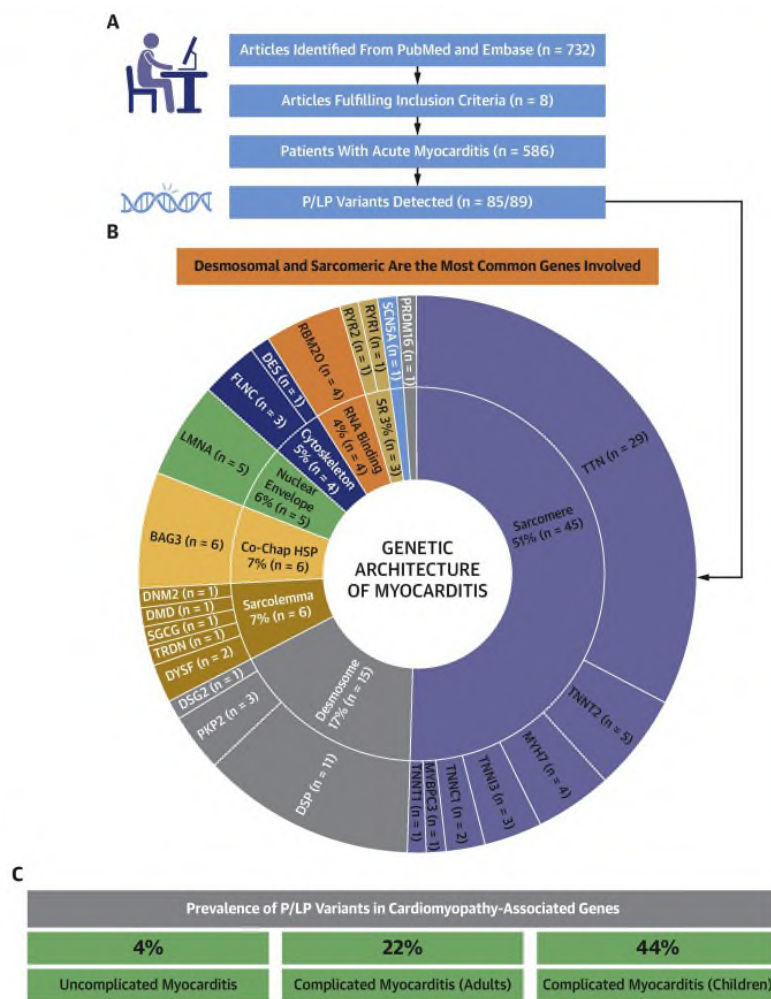


Image 33 : prévalence des variants pathogènes ou probablement pathogènes de cardiomyopathies chez les patients atteints de myocardites aiguës d'après Monda E, et al. (2024)

## V. Objectif de la thèse

Actuellement peu de données existent sur les variants *DSG2* dans les cardiomyopathies arythmogènes alors qu'il s'agit du gène le plus fréquemment impliqué après, au moins en France, après *PKP2*. La progression plus importante vers l'insuffisance cardiaque, le risque rythmique et l'atteinte ventriculaire gauche doivent être étudiés. Il est possible que les critères diagnostiques et d'évaluation du risque rythmique sur lesquels reposent la prise en charge des malades ne soient pas applicables dans cette sous-population.

L'objectif de ce travail repose sur l'analyse d'une large cohorte multicentrique issu de la filière nationale *Cardiogen* afin d'évaluer le phénotype clinique des patients avec variant *DSG2* dans l'objectif d'affiner les connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie, les caractéristiques cliniques, le pronostic afin de permettre une approche thérapeutique personnalisée basée sur une analyse génotype – phénotype plus précise

## **MATERIELS ET METHODES**

### 1) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective multicentrique nationale issue des données des patients de la filière Cardiogen. Les patients inclus étaient issus de 27 centres : l'hôpital d'Ambroise paré (Paris), Amiens, Annecy, Bichat (Paris), Bordeaux, Caen, Clamart (Paris), Mondor (Paris), HEGP (Paris), La Réunion, La Rochelle, Le Havre, Lille, Marseille, Montpellier, Mulhouse, Nancy, Necker (Paris), Nice, Nîmes, Poitier, Pitié Salpêtrière, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse et Tours.

### 2) Critère d'inclusion

Tous les patients ayant bénéficié d'un diagnostic génétique, entre 1970 et 2024, mettant en évidence un variant classe 3, 4 ou 5 dans le gène *DSG2* ont été inclus.

Les patients ont été identifiés dans chaque centre par extraction des données des bases de données de soins génétiques des centres de références de La Pitié Salpêtrière à Paris, de Lyon, de Bordeaux et de Nantes.

### 3) Critères d'exclusions

Après relecture des rapports d'analyses génétiques, les patients présentant un variant génétique pathogène ou probablement pathogène connue d'un autre gène du desmosome (*PKP2*, *DSP*) ou dans un autre gène expliquant le phénotype (*TTN*) associé à un variant *DSG2* de classe 3 étaient exclus de l'analyse.

Les patients pour lesquels les données cliniques étaient totalement manquantes étaient également exclus.

### 4) Patients et données

Chaque patient a signé un consentement autorisant l'utilisation des données cliniques à des fins de recherche clinique et les données ont été pseudonymisées.

Les données cliniques pseudonimisées ont été recueillies par chaque centre prenant en charge les patients et récupérés *in situ* (Tours, Bordeaux, Amboise Paré, Necker, Pitié Salpêtrière, Toulouse), soit transférées par transfert sécurisé des données cliniques (reste des centres).

Les données cliniques recueillies comprennent : les caractéristiques démographiques, le statut génétique, la classification selon la *task force* 2010, le mode d'entrée dans la maladie, l'ECG, l'ETT, l'imagerie de coupe (IRM ou TDM), la présence de troubles du rythmes ventriculaires et supraventriculaires, l'holter ECG, la réalisation d'ablation de tachycardie ventriculaire ou implantation d'un DAI, le statut NYHA, le statut sportif, les traitements instaurés au cours du suivi, le critère composite d'intérêt (décès par insuffisance cardiaque, transplantation, liste de transplantation ou assistance) avec date de survenue de l'évènement et détails si possible, ainsi que l'antécédant de mort subite (récupéré ou non). Dès que cela était possible, les dates de tous les évènements étaient renseignées.

#### 5) Les définitions des différents paramètres recueillis

Pour le phénotype clinique, nous utilisons la méthodologie suivante :

- Cardiomyopathie arythmogène du VD : le phénotype droit classique répondant aux critères de la TFC 2010, à savoir une atteinte droite exclusive.
- Cardiomyopathie arythmogène du VG : le phénotype gauche exclusif avec présence de RT sur l'IRM ± autres critères ECG, rythmiques des critères de Padua.
- Cardiomyopathie bi ventriculaire : atteinte des 2 ventricules à part ± égale, avec la présence d'une cicatrice du VG systématique (RT).
- Cardiomyopathie dilatée : dilatation du VG non expliquée par les conditions de charge sans présence de fibrose (RT) arythmogène à l'IRM.
- Cardiomyopathie hypertrophique : augmentation d'épaisseur de la paroi du VG non expliquée par les conditions de charge ( $\geq 15$  mm ou 13 mm si présence d'un variant familial).
- Brugada : présence d'un aspect de Brugada de T1 spontanée sur l'ECG défini par un sus décalage du point J d'au moins 2 mm dans les dérivation précordiales droites (V1 et/ou V2).



- Myocardite aigue : suspicion clinique associée à une élévation de troponinémie sans atteinte coronarienne expliquant le tableau et un aspect IRM compatible selon les critères de Lake Louise révisés en 2018.
- Syndrome du QT long : repose sur les recommandations ESC 2023.

La poussée d'insuffisance cardiaque était définie par la présence de signe congestif gauche (œdème aigue pulmonaire) ou droit (œdème des membres inférieurs d'origine cardiologique, turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire) avec la nécessité de l'introduction d'un traitement diurétique par diurétique de l'anse ± hospitalisation.

L'aggravation à l'épreuve d'effort était définie par une majoration des troubles du rythme à l'acmé de l'effort et/ou en récupération (polymorphe, augmentation du nombre d'ESV, bigéminisme, trigéminisme). Le caractère sportif était défini par une activité physique > 6 heures/semaine.

A l'ECG, on définissait :

- Critère de dépolarisation et de repolarisation : selon TFC 2010 de CAVD,
- Microvoltage : amplitude des QRS < 0,5mV hors amylose, obésité, emphysème, épanchement péricardique,
- Bloc de branche :
  - Complet : durée des QRS  $\geq$  120 ms,
  - Incomplet : durée des QRS entre 90 et 119 ms.

A l'ETT, on définissait :

- La dysfonction VG : FEVG < 50 %,
- L'altération du strain globale VG : > - 18 %,
- La dilatation VG :  $\geq$  70 ml/m<sup>2</sup> quel que soit le sexe,
- La dysfonction VD : FR < 40 % et/ou TAPSE < 17 mm,
- La dilatation du VD : rapport VD/VG > 1.

A l'IRM cardiaque, on définissait :

- La dysfonction VG : FEVG < 50 %,

- La dilatation VG :  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> quel que soit le sexe,
- La dysfonction VD et la dilatation du VD : selon TFC 2010 de CAVD,
- Rehaussement tardif : présence de gadolinium intra myocardique aux temps tardifs d'acquisition.

#### 6) Les différents variants génétiques

Sur le plan génétique, les patients ont été exploré par la méthode du NGS lorsqu'il s'agissait de cas index (panel de cardiomyopathie le plus souvent) ou par méthode de Sanger lorsqu'il s'agissait d'un apparenté. Pour évaluer la pathogénicité de chaque variant, plusieurs paramètres ont été cherchés et confrontés :

- Type de variant : tronquants, framshift > faux-sens
- Calcul du CADD : pathogène si  $> 26$  / VSI si entre 20 et 25
- Calcul du MPA : pathogène si  $> 8$ 
  - o Variants tronquants ou framshift classe d'emblée MPA 10.
- REVEL (association de 18 scores) : classification qui va de 0,1 à 1%
  - o Appliqué uniquement pour les variants faux sens, rares
- Site *MobiDetails* et *GénomeAD V02* : fréquence en population générale,
- Présence du variants sur le site *ClinVar*,
- Recherche d'une publication existante sur *Pubmed*.

Les différents variants génétiques ont été classés selon leur statut hétérozygote ou homozygote et leur ordre d'apparition dans le gène avec les différents scores utilisés et la classification de Richards, S *et al.* 2015. Les tableaux sont présents en annexes.

#### 7) Les objectifs de ce travail

- Description de l'histoire naturelle de la CAVD porteur d'un variant *DSG2*,
- Description du spectre génétique,
- Identification des facteurs de risques associées aux évènements cardiaques majeurs, rythmiques et hémodynamiques
- Étudier l'impact de l'activité sportive sur les évènements selon le statut génétique sous-jacent.

## 8) Critères de jugement principaux

Les critères de jugement principaux s'articulaient autour de 2 critères composites :

- Critère composite rythmique : survenue d'un TV soutenue, mort subite, thérapie appropriée du DAI,
- Critère composite d'insuffisance cardiaque sévère : survenue d'une transplantation, inscription sur liste de transplantation ou décès par insuffisance cardiaque, assistance circulatoire.

## 9) Analyses statistiques

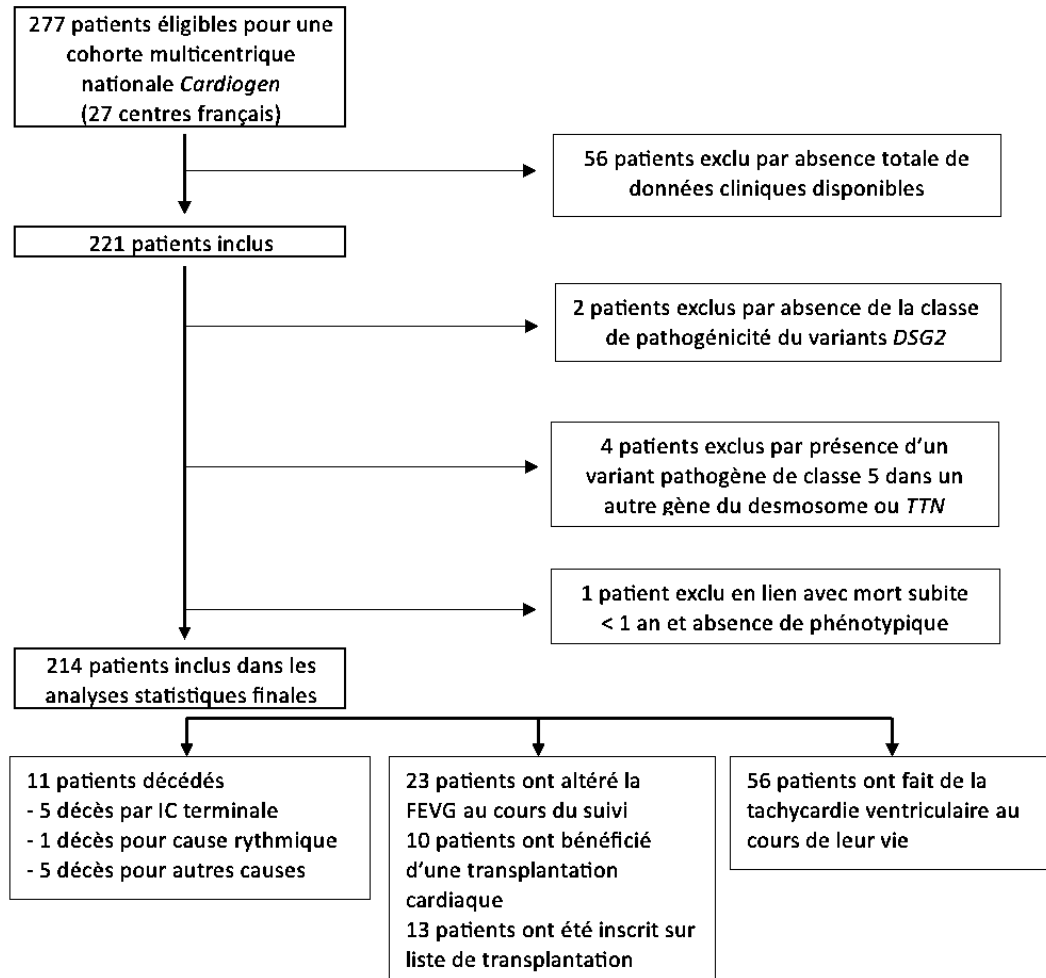
Pour les analyses descriptives de la population, les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentages, les variables quantitatives en médiane, 1er et 3e quartile.

Les variables qualitatives ont été comparés par les tests de Fischer et de Chi-2 ; tandis que les variables quantitatives ont été comparés via un test de Mann-Whitney.

Les courbes de survie ont été réalisées à partir de la naissance par la méthode de Kaplan-Meier avec calcul des estimateurs d'évènements à 20, 40, 60 et 80 ans ainsi qu'à partir de l'année du diagnostic avec calcul des estimateurs d'évènements à 2, 4, 6, 8 et 10 ans. Les courbes de survie ont été comparées entre deux groupes par la méthode du Log-Rank, et enfin des analyses univariées à la recherche de facteurs de risque associés au critère de jugement principale ont été réalisés par régression de Cox univariée permettant le calcul d'un Hazard Ration (HR) avec calcul de son intervalle de confiance à 95 %. Les valeurs de  $p$  étaient considérées comme significatives si inférieures à 5 %. Les tests statistiques étaient bilatéraux.

## RESULTATS

### I. Diagramme de flux (ou flow chart)



*Fig 1* : diagramme de flux de la cohorte

### II. Description de la population à l'inclusion

La durée médiane de suivi était de 5 ans [intervalle IC 1 à 10 ans]. L'âge médian de la cohorte était de 35 ans [IQ 25 – 50], avec une prédominance masculine (57%). L'activité sportive n'a pu être recueillie que chez 84 patients et 20 % de ces derniers avaient un antécédant d'activité sportive de plus de 6 heures/semaine > 1 an (tableau 1-1). Parmi les patients inclus, les critères de TFC 2010 de CAVD étaient évaluables chez 208 avec 77 diagnostics possibles (37%), 18

diagnostics probables (9%) et 90 diagnostics certains (43%) (tableau 1-2). Sur le plan phénotypique, les cas index présentaient dans 35 % (42 patients) des cas un aspect de CAVD droite classique, 33% (40 patients), une atteintes bi ventriculaires, 16% (9 patients) un aspect de cardiomyopathie dilatée et 6 % (7 patients) de CAVG exclusives. Cinq patients (soit 3%) de notre cohorte ont présenté un épisode de myocardite aiguë (tableau 1-1). 3 patients sur les 5 avaient moins de 15 ans et était porteur d'un variant *frameshift* c.1727del (p. Gln576Argfs\*43). Deux patients sur les 5 étaient porteur de RT sur l'IRM située dans la région inférolatérale. Un patient présentait une dysfonction biventriculaire en imagerie cardiaque.

Sur le plan rythmique, sur 147 patients pour lesquels la donnée était disponible, 23 avait un antécédent de syncope au moment du diagnostic (11%) (tableau 1-4).

Sur le plan électrocardiographique au moment du diagnostic, 13 % des patients présentaient une onde epsilon et 12 % un bloc pariétal. Un tiers présentaient un critère majeur d'anomalie de repolarisation. Le microvoltage était présent chez 27 patients (soit 14%) et n'observait des ondes T négatives en inféro-latérale dans 26% des cas. Le trouble conductif le plus fréquent était le BBD incomplet dans 17% (tableau 1-5).

Sur le plan morphologique, une dysfonction VG (FEVG < 50%) au diagnostic était présente chez 28 % des patients en ETT et 29 % en IRM cardiaque. 40 % des patients présentaient du rehaussement à l'IRM dont les  $\frac{3}{4}$  de localisation sous épocardique avec une localisation latérale (84%) et/ou inférieure (59%). 24% des patients présentaient des troubles de cinétique du VG avec pour la moitié, la présence d'une dysfonction VG globale. 36% présentaient une dysfonction majeure du VD et 31% une dilatation majeure du VD en IRM (tableau 1-6 et 7).

Sur le plan génétique, environ deux-tiers de la cohorte était composée de cas index. Le type de variant était faux sens dans deux tiers des cas et tronquant dans 40 % des cas. Le type de variant le plus fréquent était des variants faux sens non propeptide (38%) On retrouvait également 6% de variants non-sens, 19% de frameshift, 12% de splice-site et 20% de variant faux sens touchant la région du site de clivage du propeptide. Un tiers de la cohorte était porteur de variants de pathogénicité indéterminé (VSI, classe 3), 16 % était porteuse de variant probablement pathogène (classe 4) et 56 % de variant pathogène (classe 5). Dans 89 %, les patients étaient porteur d'un variant *DSG2* à l'état hétérozygote, dans 8% à l'état homozygote et dans 3% à l'état hétérozygote composite (tableau 1-3).

Fig 2 : phénotype des cas index chez les patients porteur d'un variant *DSG2* de la cohorte

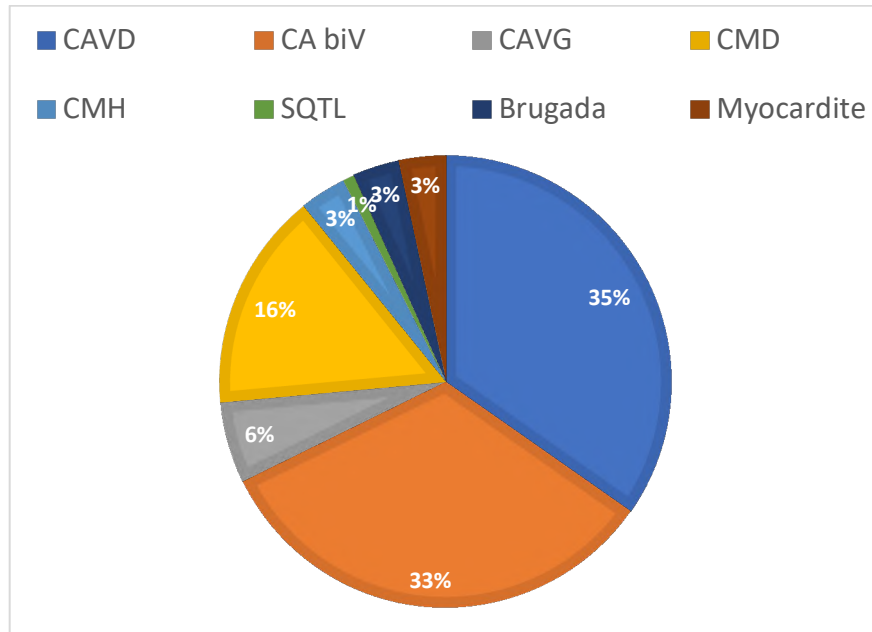


Tableau 1 : caractéristique de la population globale à l'inclusion

Caractéristiques démographiques - 1	
Âge au diagnostic (années) (N = 214)	35 [25 - 50]
Genre (N = 214)	
- Femme	93 (43%)
- Homme	121 (57%)
Sportif* (N = 84)	17 (20%)
NYHA (N = 189)	
- I	138 (73%)
- II	33 (17%)
- III	11 (6%)
- IV	7 (4%)
Pathologies des cas index (N = 121)	
CA avec atteinte droite prédominante	42 (35%)
CA avec atteinte bi ventriculaire	40 (33%)
Cardiomyopathie dilatée	19 (16%)
CA avec atteinte gauche prédominante	7 (6%)
Cardiomyopathie hypertrophique	4 (3%)
Syndrome de Brugada	4 (3%)
Myocardite	4 (3%)
Syndrome du QT long	1 (1%)
Mode d'entrée dans la maladie (N = 208)	
Rythmique par arythmie ventriculaire	59 (28%)
Poussée d'insuffisance cardiaque (droite ou gauche) ***	49 (24%)
DPS	84 (40%)
Autres**	16 (8%)

CA : cardiomyopathie arythmogène; DPS : dépistage présymptomatique ; NYHA: New York Heart Association

\* L'activité sportive était définie par une activité > 6 heures/semaine;

\*\* autres : 5 myocardites aiguës, 2 tachycardies supraventriculaires, 2 douleurs thoraciques, 1 ECG de certification sportive, 1 malaise vagale, 1 Brugada spontanée, 1 découverte fortuite à l'ECG et 3 découvertes de cardiomyopathie hypertrophique en ETT.

\*\*\* Poussée d'insuffisance cardiaque (droite ou gauche) : présence de signe congestif gauche (œdème aiguë pulmonaire) ou droit (œdème des membres inférieurs d'origine cardiologique, turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) avec la nécessité de l'introduction d'un traitement diurétique par diurétique de l'anse ± hospitalisation.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

#### Critères de Task Force 2010 de CAVD (Marcus F, et al.) (N = 208) - 2

Diagnostic non retenu (0 ou 1)	23 (11%)
Diagnostic possible (2)	77 (37%)
Diagnostic probable (3)	18 (9%)
Diagnostic certain (≥ 4)	90 (4%)

CAVD : cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

#### Caractéristiques génétiques (N = 214) - 3

Cas index	121 (57%)
Apparentés	93 (43%)
Type de variant	
- Faux sens	124 (58%)
- Tronquant	87 (41%)
- Autres	3 (1%)
Détails des variants	
- Faux sens non propeptide	82 (38%)
- Non-sens	14 (6%)
- Frameshift	40 (19%)
- Splice-site	25 (12%)
- Propeptide	42 (20%)
- Autres	11 (5%)
Hétérozygote	189 (89%)
Homozygote	18 (8%)
Hétérozygote composite	7 (3%)
Classification ACGM	
- 3	59 (28%)
- 4	34 (16%)
- 5	121 (56%)

ACMG: amplified consensus genetic markers.

#### Caractéristiques rythmiques - 4

Antécédent de syncope (N = 147)	23 (11%)
Antécédent de TVS (N = 198)	37 (19%)
Antécédent de TVNS (N = 180)	44 (24%)
Charge en ESV sur holter ECG (par 24h) (N = 84)	250 [1 - 1427]
Aggravation à l'épreuve d'effort* (N = 115)	19 (17%)
Troubles du rythme supraventriculaire (N = 195)	36 (17%)

ESV : extrasystole ventriculaire ; TVS : tachycardie ventriculaire soutenue ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV : tachycardie ventriculaire ; \* l'aggravation à l'épreuve d'effort était définie par une majoration des troubles du rythme à l'acmé de l'effort et/ou en récupération (polymorphe, augmentation du nombre d'ESV, bigéminisme, trigéminisme). Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

### Caractéristiques ECG (N = 197) - 5

<b>Critères de dépolarisation*</b> (N = 192)	
<i>Mineur</i>	22 (12%)
<i>Majeur</i>	25 (13%)
<b>Critère de repolarisation*</b> (N = 191)	
<i>Mineur</i>	117 (61%)
<i>Majeur</i>	61 (32%)
Microvoltage** (N = 191)	27 (14%)
Ondes T négatives inféro latérales (N = 186)	48 (26%)
Nombres d'ondes T négatives (N = 184)	2 [0 – 5]
Troubles conductifs	
<b>BBG (N = 192)</b>	
- <i>Incomplet***</i>	8 (4%)
- <i>Complet***</i>	9 (5%)
<b>BBD (N = 192)</b>	
- <i>Incomplet***</i>	32 (17%)
- <i>Complet***</i>	7 (4%)
<b>BAV (N = 193)</b>	20 (10%)

BAV : bloc auriculo-ventriculaire, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit,

\* critères de dépolarisation et de repolarisation définis selon TFC 2010 de CAVD

\*\*microvoltage : amplitude des QRS < 0,5mV hors amylose, obésité, emphysème, épanchement péricardique

\*\*\* complet : durée des QRS ≥ 120 ms ; incomplet : durée des QRS entre 90 et 119 ms

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

### Caractéristiques morphologiques en ETT (N = 191) - 6

<b>Ventricule gauche</b>	
Dysfonction VG* (N = 187)	52 (28%)
FEVG (%) (N = 188)	59 [45 – 60]
Strain VG (%) (N = 53)	-18 [-14 ; -21]
Strain VG altérée** (N = 53)	26 (49%)
Dilatation VG*** (N = 187)	44 (21%)
<b>Ventricule droit</b>	
Dysfonction VD° (N = 182)	80 (44%)
TAPSE (mm) (N = 132)	20 [15 – 24]
FRVD (%) (N = 73)	35 [28 - 43]
Dilatation VD°° (N = 182)	86 (40%)

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; VG : ventricule gauche,

FRVD : fraction de raccourcissement du ventricule droit ; TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion ; VD : ventricule droit

\* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\* Strain VG altéré : > - 18 % ; dilatation VG : ≥ 70 ml/m<sup>2</sup> quelquesoit le sexe

° Dysfonction VD : FR < 40 % et/ou TAPSE < 17 mm ; °° dilatation VD : rapport VD/VG > 1

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.



**Caractéristiques morphologiques en imagerie de coupe (N = 147) - 7**

<i>IRM</i>	140 (95%)
<i>TDM</i>	6 (4%)
<i>Angiographie VD</i>	1 (1%)
<b><i>Ventricule gauche</i></b>	
FEVG (%) (N = 134)	56 [46 - 60]
Dysfonction VG* (N = 139)	40 (29%)
Dilatation VG** (N = 133)	28 (21%)
<b>Présence de RT (N = 136)</b>	55 (40%)
<b>Type de RT (N = 51)</b>	
- Sous épocardique	41 (75%)
- Sous endocardique	2 (4%)
- Transmurale	8 (14%)
- Non spécifié	4 (7%)
<b>Localisation RT</b>	
- Septale	10 (20%)
- Inférieure	29 (59%)
- Latérale	41 (84%)
- Antérieure	6 (12%)
<b>Troubles de cinétique (N = 128)</b>	31 (24%)
<b>Type de troubles de cinétiques (N = 30)</b>	
- Hypokinésie	20 (67%)
- Akinésie	7 (23%)
- Dyskinésie	3 (10%)
- Non spécifié	1 (0%)
<b>Localisation des troubles de cinétiques</b>	
- Globale	13 (45%)
- Segmentaire :	16 (51%)
- Latérale	12/ 16 (75%)
- Septale	5 / 16 (31%)
- Inférieure	5/ 16 (31%)
- Antérieure	2/ 16 (12%)
- Non spécifié	2 (4%)
<b><i>Ventricule droit</i></b>	
FEVD (%) (N = 111)	43 [31 -53]
Dysfonction VD° (N = 133)	
- Mineur	23 (17%)
- Majeur	48 (36%)
Dilatation VD° (N = 131)	
- Mineur	18 (14%)
- Majeur	41 (31%)
<b>Présence de RT (N = 122)</b>	40 (33%)
<b>Localisation RT</b>	
- Apex VD	10 (26%)
- Infundibulum pulmonaire VD	14 (37%)
- Paroi libre VD	25 (66%)
- Plancher VD	16 (42%)
- Non spécifié	2 (5%)
<b>Troubles de cinétique (N = 120)</b>	64 (53%)

<b>Type de troubles de cinétiques</b>	
- Hypokinésie	9 /64 (14%)
- Akinésie	6 /64 (9%)
- Dyskinésie	48 /64 (75%)
- Anévrisme	1 /64 (1%)
<b>Localisation des troubles de cinétiques</b>	
- Apex VD	11 /64 (17%)
- Infundibulum pulmonaire VD	32/ 64 (50%)
- Paroi antérieure VD	7/ 64 (11%)
- Latéro-basale VD	31/64 (48%)
- Inféro-basale VD	17 /64 (26%)
- Inférieur moyen VD	15 /64 (23%)
Micro anévrismes (N = 116)	20 (17%)

FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche,  
IRM : imagerie en résonance magnétique; TDM : tomодensitométrie; VG : ventricule gauche; VD : ventricule droit ;  
RT : rehaussement tardif

Localisation du RT ou des troubles de cinétiques : plusieurs localisations pouvaient co exister

Présence de troubles de cinétique : le trouble de cinétique le plus sévère était renseigné

\* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\*, dilatation VG  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> quel que soit le sexe

° Dysfonction VD et dilatation VD : selon la définition de TFC 2010 de CAVD

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et en nombre/nombre (%) en cas de données manquantes; les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

#### Traitements - 8

<b>Antiarythmiques : (N = 199)</b>	
- Bétabloquants	133 (67%)
- Flécaïne	33 (17%)
- Cordarone	27 (14%)
- Sotalol	23 (12%)
<b>Insuffisance cardiaque : (N = 199)</b>	
- IEC / ARAII	61 (31%)
- ARNi	24 (12%)
- Diurétique de l'anse	43 (22%)
- ARM	47 (24%)
- ISGLT2	22 (11%)
Défibrillateur automatique implantable (N = 199)	66 (33%)
Ablation de tachycardie ventriculaire (N = 196)	31 (16%)
$\geq 2$ ablations de tachycardie ventriculaire	9 (4%)

ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; ARM : antirecepteur aux minéralocorticoïdes; ARNi : angiotensin receptor neprilysin inhibitor; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion; ISGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

### III. Description des patients en fonction de la classe de pathogénicité des variants *DSG2*

Les caractéristiques cliniques et les évènements au cours du suivi en fonction de la classe de pathogénicité (classe 3 contre classe 4/5) est décrite dans les tableaux 2 (1 à 8). Il n'existait pas de différence significative sur l'âge ou le sexe en fonction de la classification ACGM. Les patients porteurs de variants de classe 3 présentaient plus fréquemment un diagnostic non retenu de CVDA (33% contre 3% ;  $p < 0,001$ ) que les porteurs de variants classe 4 ou 5.

Les patients porteurs d'un variant de classe 3 étaient plus souvent porteur de cardiomyopathie dilatée (32% contre 16% ;  $p < 0,001$ ) avec notamment d'avantage d'entrée dans la maladie par poussée d'insuffisance cardiaque aigue (36% contre 19% ;  $p = 0,004$ ) sans différence sur les évènements rythmiques (28% contre 29% ;  $p = 0,004$ ) au diagnostic et au cours du suivi (table 2-1).

Sur l'ECG, on retrouvait plus fréquemment des ondes T négatives dans le territoire inféro-latérale (28% contre 22% ;  $p = 0,035$ ) et un BBD complet (12% contre 2% ;  $p = 0,023$ ) chez les patients porteurs de variants classe 3 versus classe 4/5. Aucune différence n'a été retrouvée sur la présence des critères de repolarisation ou de dépoliarisation selon la TFC 2010 (table 2-5).

A l'imagerie cardiaque, la fonction VG était significativement plus basse (présence d'une dysfonction chez 48% contre 21% ;  $p = 0,02$ ) chez les porteurs de VSI avec une médiane de FEVG à 50% en IRM cardiaque. Cette différence n'était pas retrouvée en l'ETT. A l'instar de la dysfonction VG, on retrouvait plus de dilatation du VG dans ce groupe en IRM (40% contre 13% ;  $p < 0,001$ ). Concernant les anomalies du VD, il n'existait pas de différence significative en termes de dilatation, mais on observait légèrement plus de dysfonction VD dans le groupe des patients porteurs de variants classe 4 /5 (55% contre 47% ;  $p = 0,026$ ) en IRM. Cette différence était plus marquée en ETT (50% contre 28% ;  $p = 0,006$ ). Par ailleurs, les porteurs de classe 4 ou 5 avaient plus de fibrose myocardique du VD (39% contre 15% ;  $p = 0,012$ ) (table 2-6 et 7).

Sur le plan génétique, on retrouvait significativement plus de variants faux sens (93% contre 45% ;  $p < 0,001$ ) notamment plus de faux sens non propeptide (93% contre 17% ;  $p < 0,001$ ). Les variants de classe 4/5 étaient d'avantage porteur de variants tronquants (56% contre 0% ;  $p < 0,001$ ), avec plus de variants du propeptide (27% contre 0% ;  $p < 0,001$ ) et frameshift (26% contre 0% ;  $p < 0,001$ ) (table 2-3).

Enfin, sur le plan thérapeutique, il n'existait aucune différence sur le plan des traitement antiarythmiques (médicamenteux ou interventionnels) mais uniquement pour les traitements de

l'insuffisance cardiaque qui étaient d'avantage prescrit chez les porteurs de VSI notamment pour les diurétiques de l'anse (40% contre 15% ;  $p < 0,001$ ) ; à l'exception des ISGLT2 (table 2-8).

Tableau 2 : caractéristique de la population globale à l'inclusion en fonction du type de variant.

Caractéristiques démographiques - 1			
	ACMG classe 3 (N = 59)	ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)	p-value * significatif si $< 0,05$
<b>Âge au diagnostic (années)</b> (N = 214)	38 [26 - 55]	35 [24 - 49]	0,364
<b>Genre</b> (N = 214)			
- Femme	26 (44%)	67 (43%)	0,912
- Homme	33 (56%)	88 (57%)	
<b>Pathologies en population globale</b> (N = 214)			<b>&lt;0,001*</b>
- Cardiomyopathie arythmogène	30 (51%)	124 (80%)	
- Cardiomyopathie dilatée	19 (32%)	24 (16%)	
- Brugada	2 (3%)	3 (2%)	
- Syndrome du QT long	0	1 (1%)	
- Cardiomyopathie hypertrophique	7 (12%)	0	
- Myocardite aigue	1 (1%)	3 (2%)	
<b>Sportif*</b> (N = 84)	5 /23 (22%)	12/ 61 (20%)	1,00
<b>NYHA</b> (N = 189)			0,096
- I	34/ 53 (64%)	104/ 136 (77%)	
- II	13/ 53 (25%)	20/ 136 (15%)	
- III	2/ 53 (4%)	9/ 136 (7%)	
- IV	4/ 53 (7%)	3/ 136 (2%)	
<b>Mode d'entrée dans la maladie</b> (N = 208)			<b>0,004*</b>
Rythmique par VA	16/ 56 (29%)	43/ 152 (28%)	
Poussée d'IC	20/ 56 (36%)	29/152 (19%)	
DPS	13/ 56 (23%)	71/152 (47%)	
Autres**	7/ 56 (13%)	9/ 152 (6%)	

CA : cardiomyopathie arythmogène; DPS : dépistage présymptomatique ; NYHA : New York Heart Association

\* L'activité sportive était définie par une activité > 6 heures/semaine;

\*\* autres : 5 myocardites aiguës, 2 tachycardies supraventriculaires, 2 douleurs thoraciques, 1 ECG de certification sportive, 1 malaise vagale, 1 Brugada spontanée, 1 découverte fortuite à l'ECG et 3 découvertes de cardiomyopathie hypertrophique en ETT.

\*\*\* Poussée d'insuffisance cardiaque (droite ou gauche) : présence de signe congestif gauche (œdème aigue pulmonaire) ou droit (œdème des membres inférieurs d'origine cardiologique, turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire) avec la nécessité de l'introduction d'un traitement diurétique par diurétique de l'anse +/- hospitalisation.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

**Critères de Task Force 2010 de CAVD (Marcus F, et al.) (N = 208) - 2**

	<b>ACMG classe 3 (N = 57)</b>	<b>ACMG classe 4 ou 5 (N = 151)</b>	<i>p-value</i> <i>* significatif si &lt; 0,05</i>
Diagnostic non retenu (0 ou 1)	19 (33%)	4 (3%)	<b>&lt;0,001*</b>
Diagnostic possible (2)	17 (30%)	60 (40%)	
Diagnostic probable (3)	3 (5%)	15 (10%)	
Diagnostic certain (≥ 4)	18 (32%)	72 (48%)	

CAVD : cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit  
Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

**Caractéristiques génétiques (N = 214) - 3**

	<b>ACMG classe 3 (N = 59)</b>	<b>ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)</b>	<i>p-value</i> <i>* significatif si &lt; 0,05</i>
Cas index	43 (73%)	78 (50%)	<b>0,003*</b>
Apparentés	116 (27%)	77 (50%)	
Type de variants			<b>&lt;0,001*</b>
- Faux sens	55 (93%)	69 (45%)	
- Tronquant	0	87 (56%)	
- Autres	3 (5%)	0	
Détails des variants			<b>&lt;0,001*</b>
- Faux sens non propeptide	55 (93%)	27 (17%)	
- Non-sens	0	14 (9%)	
- Framshift	0	40 (26%)	
- Splicesite	1 (2%)	24 (16%)	
- Propeptide	0	42 (27%)	
- Autres	3 (5%)	8 (5%)	
Statuts zygote			0,480
- Hétérozygote	55 (93%)	134 (86%)	
- Homozygote	3 (5%)	15 (10%)	
- Hétérozygote composite	1 (2%)	6 (4%)	

ACMG: amplified consensus genetic markers.  
Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

**Caractéristiques rythmiques - 4**

	<b>ACMG classe 3 (N = 59)</b>	<b>ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)</b>	<i>p-value</i> <i>* significatif si &lt; 0,05</i>
Antécédent de TVS (N = 198)	12 / 55 (22%)	25 / 143 (18%)	0.483
Antécédent de TVNS (N = 180)	11/ 49 (22%)	33/ 131 (25%)	0.703
Charge en ESV sur holter ECG (par 24h) (N = 84)	58 [2 - 1500]	331 [0 - 1354]	0.612
Aggravation à l'épreuve d'effort* (N = 115)	5/ 32 (16%)	14 / 83 (17%)	0.872

ESV : extrasystole ventriculaire ; TVS : tachycardie ventriculaire soutenue ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV : tachycardie ventriculaire ;

\* l'aggravation à l'épreuve d'effort était définie par une majoration des troubles du rythme à l'acmé de l'effort et/ou en récupération (polymorphe, augmentation du nombre d'ESV, bigéminisme, trigéminisme)

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Caractéristiques ECG (N = 197) - <u>5</u>			
	ACMG classe 3 (N = 59)	ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)	p-value * significatif si < 0,05
Critères de dépolarisation*			
Mineur			0,964
Majeur	6/ 50 (12%)	16/ 142 (11%)	
(N = 192)	6/ 50 (12%)	19/ 142 (13%)	
Critère de repolarisation*			
Mineur			0,120
Majeur	1/ 50 (2%)	12/ 141 (9%)	
(N = 191)	13/ 50 (26%)	48/ 141 (34%)	
Microvoltage**	8/ 51 (16%)	19/ 140 (14%)	0,711
(N = 191)			
Ondes T négatives inféro latérales	17/ 51 (38%)	31/ 51 (22%)	<b>0,035*</b>
(N = 192)			
Nombres d'ondes T négatives	2 [0 - 5]	2 [0 - 5]	0,537
(N = 186)			
Troubles conductifs			
BBG (N = 192)			
- Incomplet***	2/ 51 (4%)	6 /141 (4%)	<b>0,023*</b>
- Complet***	6/ 51 (12%)	3/ 141 (2%)	
BBD (N = 192)			
- Incomplet***	6/ 51 (12%)	26/ 141 (18%)	0,432
- Complet***	1/ 51 (2%)	6/ 141 (4%)	
BAV (N = 193)	6/ 51 (12%)	14/ 142 (10%)	0,702

BAV : bloc auriculo-ventriculaire, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit,

\* critères de dépolarisation et de repolarisation définis selon TFC 2010 de CAVD

\*\*microvoltage : amplitude des QRS < 0,5mV hors amylose, obésité, emphyse, épanchement péricardique

\*\*\* complet : durée des QRS ≥ 120 ms ; incomplet : durée des QRS entre 90 et 119 ms

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Caractéristiques morphologiques en ETT (N = 191) - <u>6</u>			
	ACMG classe 3 (N = 59)	ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)	p-value * significatif si < 0,05
<b>Ventricule gauche</b>			
Dysfonction VG* (N = 187)	18 / 52 (34%)	34 / 135 (25%)	0,092
FEVG (%) (N = 188)	55 [40 - 60]	60 [46 - 61]	0,197
<b>Ventricule droit</b>			
Dysfonction VD° (N = 182)	15/ 53 (28%)	65 / 129 (50%)	<b>0,006*</b>
TAPSE (mm) (N = 132)	21 [14 - 20]	20 [15 - 24]	0,475
FRVD (%) (N = 73)	29 [27 - 42]	36 [30 - 43]	0,244

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; VG : ventricule gauche, FRVD : fraction de raccourcissement du ventricule droit ; TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion ; VD : ventricule droit  
 \* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\* Strain VG altéré : < 18 % ; dilatation VG :  $\geq 70$  ml/m<sup>2</sup> quelque soit le sexe  
 ° Dysfonction VD : FR < 40 % et/ou TAPSE < 17 mm ; °° dilatation VD : rapport VD/VG > 1  
 Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Caractéristiques morphologiques en imagerie de coupe (N = 147) - <u>7</u>			
	ACMG classe 3 (N = 59)	ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)	p-value * significatif si < 0,05
<b>Ventricule gauche</b>			
FEVG (%) (N = 134)	50 [40 - 60]	58 [49 - 61]	<b>0,050*</b>
Dysfonction VG* (N = 143)	19/ 40 (48%)	21/ 99 (21%)	<b>0,002*</b>
Dilatation VG** (N = 133)	16/ 40 (40%)	12/ 93 (13%)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Présence de RT</b> (N = 186)	15 / 38 (40%)	40 / 98 (41%)	0,886
<b>Troubles de cinétique</b> (N = 128)	13 /37 (35%)	18 /91 (20%)	0,066
<b>Ventricule droit</b>			
FEVD (%) (N = 111)	43 [35; 51]	45 [35; 55]	0,857
Dysfonction VD° (N = 133)			<b>0,026*</b>
- Mineur	10/ 36 (28%)	13/ 97 (13%)	
- Majeur	7/ 36 (19%)	41/ 97 (42%)	
Dilatation VD° (N = 131)			0,184
- Mineur	6/ 36 (17%)	12/ 95 (12%)	
- Majeur	7/ 36 (19%)	34/ 95 (36%)	
<b>Présence de RT</b> (N = 122)	5/ 33 (15%)	35/ 89 (39%)	<b>0,012*</b>
<b>Troubles de cinétique</b> (N = 120)	13/ 34 (38%)	51/86 (59%)	0,218
Micro anévrysmes (N = 116)	5/31 (16%)	15/ 85 (17%)	0,848

FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche,  
 IRM : imagerie en résonnance magnétique; TDM : tomодensitométrie; VG : ventricule gauche, VD :  
 ventricule droit ; RT : rehaussement tardif  
 Localisation du RT ou des troubles de cinétiques : plusieurs localisations pouvaient co exister  
 Présence de troubles de cinétique : le trouble de cinétique le plus sévère était renseigné  
 \* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\*; dilatation VG  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> quel que soit le sexe  
 ° Dysfonction VD et dilatation VD : selon la définition de TFC 2010 de CAVD  
 Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et en nombre/nombre (%) en cas de données  
 manquantes; les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Traitements – 8			
	ACMG classe 3 (N = 59)	ACMG classe 4 ou 5 (N = 155)	p-value * significatif si < 0,05
<b>Antiarythmiques : (N = 199)</b>			
- Bbloquants	39/53 (72%)	94/146 (65%)	0,325
- Flécaïne	9/53 (17%)	24/146 (17%)	0,943
- Cordarone	9/53 (17%)	18/146 (12%)	0,397
- Sotalol	4/53 (7%)	19/146 (13%)	0,286
<b>Insuffisance cardiaque : (N = 198)</b>			
- IEC / ARAII	23/53 (43%)	38/145 (26%)	<b>0,024*</b>
- ARNi	15/53 (28%)	9/145 (6%)	<b>&lt;0,001*</b>
- Diurétique de l'anse	21/53 (40%)	22/145 (15%)	<b>&lt;0,001*</b>
- ARM	21/53 (40%)	26/145 (18%)	<b>0,001*</b>
- ISGLT2	16/53 (30%)	48/145 (34%)	<b>&lt;0,001*</b>
Défibrillateur automatique implantable (N =199)	18/56 (32%)	48/143 (34%)	0,848
Ablation de TV (N = 141)	8/ 55 (14%)	23/ 141 (16%)	0,761

ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; ARM : antirecepteur aux minéralocorticoïdes; ARNi : angiotensin receptor neprilysin inhibitor; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion; ISGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

#### IV. Description des patients en fonction de la zygote (hétérozygote vs homozygote / hétérozygote composite)

Il n'est pas observé de différence significative en fonction de l'âge, du sexe ou du type de pathologie entre les 2 groupes. Les patients homozygotes ou hétérozygotes composites ont plus fréquemment de poussées d'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme ventriculaire au diagnostic (43% contre 21% et 39% contre 27% respectivement ; p = 0,003) (table 3-1). Le diagnostic était plus souvent certain selon les critères TFC dans le groupe homozygote/hétérozygote composite versus le groupe hétérozygote (72% contre 39% ; p = 0,005) (table 3-2).

Concernant les symptômes, les patients homozygotes/hétérozygotes composites présentaient plus souvent une dyspnée avec stade NYHA supérieur ou égal à 2 (p = 0,004) (table 3-1). Par ailleurs, on retrouvait plus souvent de TVNS (52% contre 21% ; p = 0,002) (table 3-4).

L'ECG réalisé au moment du diagnostic chez les homozygotes/hétérozygotes composites retrouvaient plus d'anomalies notamment : plus de critères de dépolarisation notamment majeur (36% contre 10% ; p = 0,005), de critères de repolarisation notamment majeur (54% contre 29% ; p = 0,029) et plus fréquemment des onde T négatives en inféro-latéral (57% contre 22% ; p =



0,001). De même, on retrouvait également plus fréquemment un BBD incomplet ou complet ( $p < 0,001$ ) (table 3-5).

Concernant le ventricule gauche, on retrouvait plus souvent du rehaussement tardif en IRM (75% contre 20% ;  $p = 0,014$ ) et des troubles de cinétiques (66% contre 20% ;  $p = 0,001$ ) chez les homozygotes/hétérozygotes composites. En revanche, les patients porteurs de variants homozygote/hétérozygotes composites présentaient plus souvent une dysfonction VG en ETT (38% contre 26% ;  $p = 0,037$ ) mais cette différence n'était pas significative en IRM (table 3-6 et 7).

En revanche, chez le groupe de patient avec variants homozygotes/hétérozygotes composites, on retrouvait une altération plus fréquente de la fonction du VD en ETT (85% contre 39% ;  $p < 0,001$ ) et IRM (93% contre 48% ;  $p < 0,001$ ) avec une FEVG médiane de 28%. Aussi, il existait plus souvent une dilatation du VD (92% contre 39% ;  $p < 0,001$ ) (table 3-6 et 7).

Sur le plan thérapeutique, on n'observait pas de différence significative concernant la proportion des patients prenant un traitement de l'insuffisance cardiaque en dehors des IEC/ARAII qui étaient plus souvent prescrits dans le groupe des homozygotes/hétérozygotes composites. De même on retrouvait une plus grande proportion de patients sous b-bloquants ou sotalol. On n'observait pas de différence significative concernant les thérapeutiques anti arythmiques médicamenteuses ou interventionnelles (DAI, ablation) (table 3-8).

Tableau 3 : caractéristique de la population globale à l'inclusion en fonction de la zygote.

Caractéristiques démographiques - 1			
	Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)	Hétérozygote (N = 189)	p-value * significatif si < 0,05
Âge au diagnostic (années) (N = 214)	35 [25 - 43]	35 [25 - 51]	0,713
Genre (N = 214)			0,219
- Femme	8 (32%)	85 (45%)	
- Homme	17 (68%)	104 (55%)	
Pathologies en population globale (N = 214)			0,423
- Cardiomyopathie arythmogène	23 (92%)	131 (69%)	
- Cardiomyopathie dilatée	2 (8%)	41 (22%)	
- Brugada	0	5 (3%)	
- Syndrome du QT long	0	1 (1%)	
- Cardiomyopathie hypertrophique	0	7 (4%)	
- Myocardite aigue	0	4 (2%)	
Sportif* (N = 84)	2/ 13 (15%)	15/ 71 (21%)	1,000

<b>NYHA (N = 189)</b> - I - II - III - IV	10 /23 (43%) 8/ 23 (35%) 3/ 23 (13%) 2/ 23 (9%)	128/ 166 (77%) 25/ 166 (15%) 8/ 166 (5%) 5/ 166 (3%)	<b>0,004*</b>
<b>Mode d'entrée dans la maladie (N = 208)</b> Rythmique par VA Poussée d'IC DPS Autres**	9/ 23 (39%) 10/ 23 (43%) 2/ 23 (9 %) 2/ 23 (9 %)	50/ 185 (27%) 39/ 185 (21%) 82/ 185 (44%) 14/ 185 (7%)	<b>0,003*</b>

CA : cardiomyopathie arythmogène; DPS : dépistage présymptomatique ; NYHA : New York Heart Association

\* L'activité sportive était définie par une activité > 6 heures/semaine;

\*\* autres : 5 myocardites aiguës, 2 tachycardies supraventriculaires, 2 douleurs thoraciques, 1 ECG de certification sportive, 1 malaise vagale, 1 Brugada spontanée, 1 découverte fortuite à l'ECG et 3 découvertes de cardiomyopathie hypertrophique en ETT.

\*\*\* Poussée d'insuffisance cardiaque (droite ou gauche): présence de signe congestif gauche (œdème aiguë pulmonaire) ou droit (œdème des membres inférieurs d'origine cardiologique, turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire) avec la nécessité de l'introduction d'un traitement diurétique par diurétique de l'anse +/- hospitalisation.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

#### Critères de Task Force 2010 de CAVD (Marcus F, et al.) (N = 208) - 2

	Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)	Hétérozygote (N = 183)	p-value * significatif si < 0,05
Diagnostic non retenu (0 ou 1)	1 (4%)	22 (12%)	<b>0,005*</b>
Diagnostic possible (2)	3 (12%)	74 (40%)	
Diagnostic probable (3)	3 (12%)	15 (8%)	
Diagnostic certain (≥ 4)	18 (72%)	72 (39%)	

CAVD : cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

#### Caractéristiques génétiques (N = 214) - 3

	Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)	Hétérozygote (N = 189)	p-value * significatif si < 0,05
Cas index	22 (88%)	99 (52%)	<b>&lt;0,001*</b>
Apparentés	3 (12%)	90 (48%)	
Type de variants - Faux sens - Tronquant - Autres	12 (48%) 13 (52%) 0	112 (59%) 74 (39%) 3 (2%)	0,506
Détails des variants - Faux sens non propeptide - Non-sens - Framshift - Splicesite - Propeptide - Autres	9 (36%) 2 (8%) 8 (32%) 2 (8%) 3 (12%) 1 (4%)	73 (38%) 12 (6%) 32 (17%) 23 (12%) 39 (21%) 10 (5%)	0,565

Classification ACGM			0,369
3	4 (16%)	55 (29%)	
4	5 (20%)	29 (15%)	
5	16 (64%)	105 (56%)	

ACMG: amplified consensus genetic markers.

Caractéristiques rythmiques - 4			
	Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)	Hétérozygote (N = 189)	p-value * significatif si < 0,05
Antécédent de TVS (N = 198)	5/ 24 (21%)	32/ 174 (18%)	0,782
Antécédent de TVNS (N = 180)	11/ 21 (52%)	33/ 159 (21%)	<b>0,002*</b>
Charge en ESV sur holter ECG (par 24h) (N = 84)	1200 [0 -10 5000]	185 [1 - 1344]	0,274
Aggravation à l'épreuve d'effort* (N = 115)	2/ 10 (20%)	17/ 105(16%)	0,670

ESV : extrasystole ventriculaire ; TVS : tachycardie ventriculaire soutenue ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV : tachycardie ventriculaire ;

\* l'aggravation à l'épreuve d'effort était définie par une majoration des troubles du rythme à l'acmé de l'effort et/ou en récupération (polymorphe, augmentation du nombre d'ESV, bigéminisme, trigéminisme)  
Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Caractéristiques ECG (N = 197) - 5			
	Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)	Hétérozygote (N = 189)	p-value * significatif si < 0,05
Critères de dépolarisation* Mineur Majeur (N = 192)	2/ 22 (9%) 8/ 22 (36%)	20/ 170 (11%) 17/ 170 (10%)	<b>0,005*</b>
Critère de repolarisation* Mineur Majeur (N = 191)	2/ 22 (9%) 12/ 22 (54%)	11/ 169 (6%) 49/ 169 (29%)	<b>0,029*</b>
Microvoltage** (N = 191)	6/ 22 (27%)	21/ 169 (12%)	0,095
Ondes T négatives inféro latérales (N = 186)	12/21 (57%)	36/165 (22%)	<b>&lt;0,001*</b>
Nombres d'ondes T négatives (N = 184)	6 [3 - 6]	2 [0 - 4]	<b>&lt;0,001*</b>

Troubles conductifs			
BBG (N = 192)			
- Incomplet***	2/22 (9%)	6/170 (4%)	0,286
- Complet***	1/22 (4%)	8/170 (7%)	
BBD (N = 192)			
- Incomplet***	8/22 (36%)	24/ 171 (14%)	<0,001*
- Complet***	4/22 (18%)	3/ 171 (2%)	
BAV (N = 193)			
	4/22 (18%)	16/170 (9%)	0,255

BAV : bloc auriculo-ventriculaire, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit,

\* critères de dépolarisation et de repolarisation définis selon TFC 2010 de CAVD

\*\*microvoltage : amplitude des QRS < 0,5mV hors amylose, obésité, emphysème, épanchement péricardique

\*\*\* complet : durée des QRS ≥ 120 ms ; incomplet : durée des QRS entre 90 et 119 ms

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Caractéristiques morphologiques en ETT (N = 191) - 6			
	Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)	Hétérozygote (N = 189)	p-value * significatif si < 0,05
<b>Ventricule gauche</b>			
Dysfonction VG* (N = 187)	8/ 21 (38%)	44/ 166 (26%)	<b>0,037*</b>
FEVG (%) (N = 188)	50 [45- 56]	60 [45- 60]	0,264
<b>Ventricule droit</b>			
Dysfonction VD° (N = 182)	17/ 20 (85%)	63/ 162 (39%)	< <b>0,001*</b>
TAPSE (mm) (N = 132)	14 [9-21]	21 [16-24]	<b>0,003*</b>
FRVD (%) (N = 73)	30 [20-32]	37 [30- 45]	<b>0,014*</b>

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; VG : ventricule gauche,

FRVD : fraction de raccourcissement du ventricule droit ; TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion ;

VD : ventricule droit

\* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\* Strain VG altéré : < 18 % ; dilatation VG : ≥ 70 ml/m2 quelquesoit le sexe

° Dysfonction VD : FR < 40 % et/ou TAPSE < 17 mm ; °° dilatation VD : rapport VD/VG > 1

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

**Caractéristiques morphologiques en imagerie de coupe (N = 147) - 7**

	<b>Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)</b>	<b>Hétérozygote (N = 189)</b>	<i>p-value</i> * significatif si < 0,05
<b>Ventricule gauche</b>			
FEVG (%) (N = 134)	48 [38-52]	57 [47-60]	<b>0,013*</b>
Dysfonction VG* (N = 139)	7/ 14 (50%)	33/ 125 (26%)	0,115
Dilatation VG** (N = 133)	4/ 12 (33%)	24/ 121 (20%)	0,277
<b>Présence de RT</b>	9 /12 (75%)	23 /124 (20%)	<b>0,014*</b>
<b>Troubles de cinétique</b>	8 /12 (66%)	18 /116 (20%)	<b>0,001*</b>
<b>Ventricule droit</b>			
FEVD (%) (N = 111)	28 [23-32]	45 [33-55]	<b>&lt;0,001*</b>
Dysfonction VD° (N = 133)			<b>&lt;0,001*</b>
- Mineur	1/ 14 (7%)	22/ 119 (18%)	
- Majeur	12/ 14 (86%)	36/ 119 (30%)	
Dilatation VD° (N = 131)			<b>&lt;0,001*</b>
- Mineur	3/ 13 (23%)	15/ 118 (12%)	
- Majeur	9/ 13 (69%)	32/ 118 (27%)	
<b>Présence de RT (N = 122)</b>	7 / 12 (58%)	33 /110 (30%)	0,058
<b>Troubles de cinétique (N = 120)</b>	11/ 12 (91%)	45 / 108 (49%)	0,009
Micro anévrismes (N = 116)	4 / 12 (33%)	16/ 104 (15%)	0,217

FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche,  
IRM : imagerie en résonance magnétique; TDM : tomодensitométrie; VG : ventricule gauche; VD :  
ventricule droit ; RT : rehaussement tardif

Localisation du RT ou des troubles de cinétiques : plusieurs localisations pouvaient co-exister

Présence de troubles de cinétique : le trouble de cinétique le plus sévère était renseigné

\* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\* dilatation VG ≥ 100 ml/m2 quel que soit le sexe

° Dysfonction VD et dilatation VD : selon la définition de TFC 2010 de CAVD

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et en nombre/nombre (%) en cas de données manquantes; les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

**Traitements - 8**

	<b>Homozygote / Hétérozygote composite (N = 25)</b>	<b>Hétérozygote (N = 189)</b>	<i>p-value</i> * significatif si < 0,05
<b>Antiarythmiques</b> : (N = 199)			
- Bbloquants	2/ 23 (91%)	112/ 176 (63%)	<b>0,008*</b>
- Flécaïne	5/ 23 (22%)	28/ 176 (16%)	0,378
- Cordarone	6/ 23 (26%)	21/ 176 (12%)	0,097
- Sotalol	8/ 23 (35%)	15/ 176 (8%)	<b>0,001*</b>
<b>Insuffisance cardiaque</b> : (N = 198)			
- IEC / ARAII	12/ 23 (52%)	49/ 175 (27%)	<b>0,016*</b>
- ARNi	3/ 23 (13%)	21/ 175 (12%)	1,000
- Diurétique de l'anse	9/ 23 (39%)	34/ 175 (19%)	0,055
- ARM	8/ 23 (35%)	39/ 175 (22%)	0,185
- ISGLT2	4/ 23 (18%)	18/ 175 (10%)	0,280
Défibrillateur automatique implantable (N =199)	12/ 24 (50%)	54/ 175 (30%)	0,062
Ablation de TV (N = 196)	4/ 24 (16%)	27/ 172 (16%)	1,000

*ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; ARM : antirecepteur aux minéralocorticoïdes; ARNi : angiotensin receptor neprilysin inhibitor; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion; ISGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.*  
*Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).*

## V. Description de la population pédiatrique

La population pédiatrique comprenait 31 enfants âgés de moins de 18 ans, l'âge médian de ce groupe était de 8 ans avec un ratio homme/femme équilibré. Les pathologies des cas index était le plus souvent une CAVD (31%) ou une CA bi ventriculaire (25%). On ne retrouvait pas de CAVG dans cette population. Le mode d'entrée dans la maladie était pour un tiers des cas une poussée d'insuffisance cardiaque et pour 13% une arythmie ventriculaire (table 4-1). Selon les critères TFC 2010 de CAVD 52% présentait un diagnostic possible et 39% un diagnostic probable ou certain (table 4-2).

87% des cas pédiatriques étaient porteurs d'un variant classe 4 ou 5. Cinquante-cinq pourcent (n= 17) étaient porteurs de variants tronquants (frameshift pour 29% et splice-site pour 16%) et 45% de variants faux sens avec une proportion similaire de variants faux sens du site de clivage du propeptide et d'autre localisation (table 4-3).

11% des patients pédiatriques avaient un antécédent de TV au moment du diagnostic. Un patient a développé de la tachycardie supraventriculaire au cours du suivi. Moins de 50% des patients étaient traités par b-bloquants, 4 ont bénéficié de l'implantations d'un DAI, un patient a eu une ablation de TV (table 4-8). L'ECG retrouvait dans 29% des anomalies de repolarisation (majeurs et mineurs), en revanche on retrouvait moins de troubles de dépolarisation (8%), de troubles conductifs (15% de BBD, 7% de BBG), d'ondes T négatives en inféro-latérales (4%) et de microvoltage (7%) que chez l'adulte (table 4-5).

On retrouvait moins de patients avec dysfonction VG (< 10%) au diagnostic que chez les adultes. Il était observé du rehaussement tardif dans 35% des cas, de localisation sous épocardiques et inférolatérale dans tous les cas. L'atteinte VD était plus fréquente que l'atteinte VG, un tiers des patients présentait une dysfonction et/ou une dilatation VD au diagnostic (table 4-6 et 7). Les traitements de l'insuffisance cardiaque étaient très peu introduit dans cette sous population (table 4-8).

Tableau 4 : caractéristique de la population pédiatrique.

Caractéristiques démographiques - <u>1</u>	
Âge au diagnostic (années) (N = 31)	8 [9 - 14]
Genre (N = 31) - Femme - Homme	15 (48%) 16 (52%)
Sportif* (N = 23)	2 (6%)
NYHA (N = 30) - I - II - III - IV	26 (86%) 0 2 (6%) 2 (6%)
Pathologies des cas index (N = 16) CA avec atteinte droite prédominante CA avec atteinte bi ventriculaire Cardiomyopathie dilatée CA avec atteinte gauche prédominante Cardiomyopathie hypertrophique Myocardite	5 (31%) 4 (25%) 2 (13%) 0 2 (13%) 3 (18%)
Mode d'entrée dans la maladie (N = 16) Rythmique par arythmie ventriculaire Poussée d'insuffisance cardiaque (droite ou gauche) *** DPS Autres**	4 (13%) 8 (26%) 14 (45%) 5 (16%)

CA : cardiomyopathie arythmogène; DPS : dépistage présymptomatique ; NYHA: New York Heart Association

\* L'activité sportive était définie par une activité > 6 heures/semaine;

\*\* Autres : 3 myocardites aiguës, 1 malaise vagal, 1 CMH à l'ETT

\*\*\* Poussée d'insuffisance cardiaque (droite ou gauche) : présence de signe congestif gauche (œdème aigue pulmonaire) ou droit (œdème des membres inférieurs d'origine cardiologique, turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire) avec la nécessité de l'introduction d'un traitement diurétique par diurétique de l'anse +/- hospitalisation.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Critères de Task Force 2010 de CAVD (Marcus F, et al.) (N = 29) - <u>2</u>	
Diagnostic non retenu (0 ou 1)	1 (3%)
Diagnostic possible (2)	16 (52%)
Diagnostic probable (3)	4 (13%)
Diagnostic certain (≥ 4)	8 (26%)

CAVD : cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

Caractéristiques génétiques (N = 31) - <u>3</u>	
Cas index	16 (52%)
Apparentés	15 (48%)
Type de variant - Faux sens - Tronquant	14 (45%) 17 (55%)

<i>Détails des variants</i>	
- Faux sens non propeptide	7 (23%)
- Non-sens	2 (6%)
- Frameshift	9 (29%)
- Splice-site	5 (16%)
- Propeptide	7 (23%)
- Autres	1 (3%)
Hétérozygote	30 (94%)
Homozygote	1 (6%)
Hétérozygote composite	0
Classification ACGM	
- 3	4 (13%)
- 4	7 (23%)
- 5	20 (65%)

ACMG: amplified consensus genetic markers.

#### Caractéristiques rythmiques - 4

Antécédent de syncope (N = 25)	2 (8%)
Antécédent de TVS (N = 28)	3 (11%)
Antécédent de TVNS (N = 28)	1 (4%)
Charge en ESV sur holter ECG (par 24h) (N = 84)	1 [0 ; 350]
Aggravation à l'épreuve d'effort* (N = 9)	2 (20%)
Troubles du rythme supraventriculaire (N = 28)	1 (4%)

ESV : extrasystole ventriculaire ; TVS : tachycardie ventriculaire soutenue ; TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue ; TV : tachycardie ventriculaire ;

\* l'aggravation à l'épreuve d'effort était définie par une majoration des troubles du rythme à l'acmé de l'effort et/ou en récupération (polymorphe, augmentation du nombre d'ESV, bigéminisme, trigéminisme)

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

#### Caractéristiques ECG (N = 28) - 5

<b>Critères de dépolarisation*</b> (N = 28)	
<i>Mineur</i>	1 (4%)
<i>Majeur</i>	1 (4%)
<b>Critère de repolarisation*</b> (N = 28)	
<i>Mineur</i>	3 (11%)
<i>Majeur</i>	5 (18%)
Microvoltage** (N = 28)	1 (4%)
Ondes T négatives inféro latérales (N = 28)	2 (7%)
Nombres d'ondes T négatives (N = 28)	2 [0 – 3]
Troubles conductifs	
BBG (N = 28)	
- <i>Incomplet***</i>	0
- <i>Complet***</i>	2 (7%)
BBD (N = 28)	
- <i>Incomplet***</i>	3 (11%)
- <i>Complet***</i>	1 (4%)
BAV (N = 28)	0

BAV : bloc auriculo-ventriculaire, BBG : bloc de branche gauche, BBD : bloc de branche droit,

\* critères de dépolarisation et de repolarisation définis selon TFC 2010 de CAVD



**\*\*microvoltage** : amplitude des QRS < 0,5mV hors amylose, obésité, emphysème, épanchement péricardique

**\*\*\* complet** : durée des QRS ≥ 120 ms ; **incomplet** : durée des QRS entre 90 et 119 ms

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

#### Caractéristiques morphologiques en ETT (N = 29) - 6

<b>Ventricule gauche</b>	
Dysfonction VG* (N = 29)	3 (10%)
FEVG (%) (N = 29)	60 [58 – 65]
Dilatation VG** (N = 29)	4 (14 %)
<b>Ventricule droit</b>	
Dysfonction VD° (N = 29)	10 (35%)
TAPSE (mm) (N = 22)	22 [17 – 24]
FRVD (%) (N = 15)	45 [36; 49]
Dilatation VD°° (N = 29)	6 (21%)

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; VG : ventricule gauche,

FRVD : fraction de raccourcissement du ventricule droit ; TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion ; VD : ventricule droit

\* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\* dilatation VG : ≥ 70 ml/m2 quelque soit le sexe

° Dysfonction VD : FR < 40 % et/ou TAPSE < 17mm ; °° dilatation VD : rapport VD/VG > 1

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

#### Caractéristiques morphologiques en imagerie de coupe (N = 21) - 7

<b>Ventricule gauche</b>	
FEVG (%) (N = 21)	58 [53-62]
Dysfonction VG* (N = 139)	2 (9%)
Dilatation VG** (N = 133)	4 (19%)
<b>Présence de RT</b> (N = 20)	7 (35%)
<b>Type de RT</b> (N = 7)	
- Sous épocardique	7 (100%)
- Sous endocardique	0
- Transmurale	0
<b>Localisation RT</b> (N = 7)	
- Septale	3 (42%)
- Inférieure	7 (100%)
- Latérale	7 (100%)
- Antérieure	1 (14%)
<b>Troubles de cinétique</b> (N = 20)	2 (10%)
<b>Ventricule droit</b>	
FEVD (%) (N = 21)	55 [40-58]
Dysfonction VD° (N = 21)	
- Mineur	5 (24%)
- Majeur	2 (9%)
Dilatation VD° (N = 21)	
- Mineur	2 (9%)
- Majeur	5 (24%)
<b>Présence de RT</b> (N = 21)	5 (24%)
<b>Troubles de cinétique</b> (N = 21)	6 (28%)
Micro anévrysmes (N = 21)	3 (14%)

FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche,  
IRM : imagerie en résonance magnétique; TDM : tomodensitométrie; VG : ventricule gauche, VD :  
ventricule droit ; RT : rehaussement tardif

Localisation du RT ou des troubles de cinétiques : plusieurs localisations pouvaient co exister

Présence de troubles de cinétique : le trouble de cinétique le plus sévère était renseigné

\* Dysfonction VG : FEVG < 50 % ; \*\*; dilatation VG ≥ 100 ml/m2 quel que soit le sexe

° Dysfonction VD et dilatation VD : selon la définition de TFC 2010 de CAVD

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et en nombre/nombre (%) en cas de données manquantes; les données quantitatives sont exprimées en médiane avec interquartile 25/75.

Traitements - <u>8</u>	
<u>Antiarythmiques</u> : (N = 28)	
- Bbloquants	13 (46%)
- Flécaïne	1 (4%)
- Cordarone	0
- Sotalol	1 (4%)
<u>Insuffisance cardiaque</u> : (N = 28)	
- IEC / ARAII	4 (14%)
- ARNi	0
- Diurétique de l'anse	3 (11%)
- ARM	1 (4%)
- ISGLT2	1 (4%)
Défibrillateur automatique implantable (N = 28)	4 (14%)
Ablation de tachycardie ventriculaire (N = 28)	1 (4%)

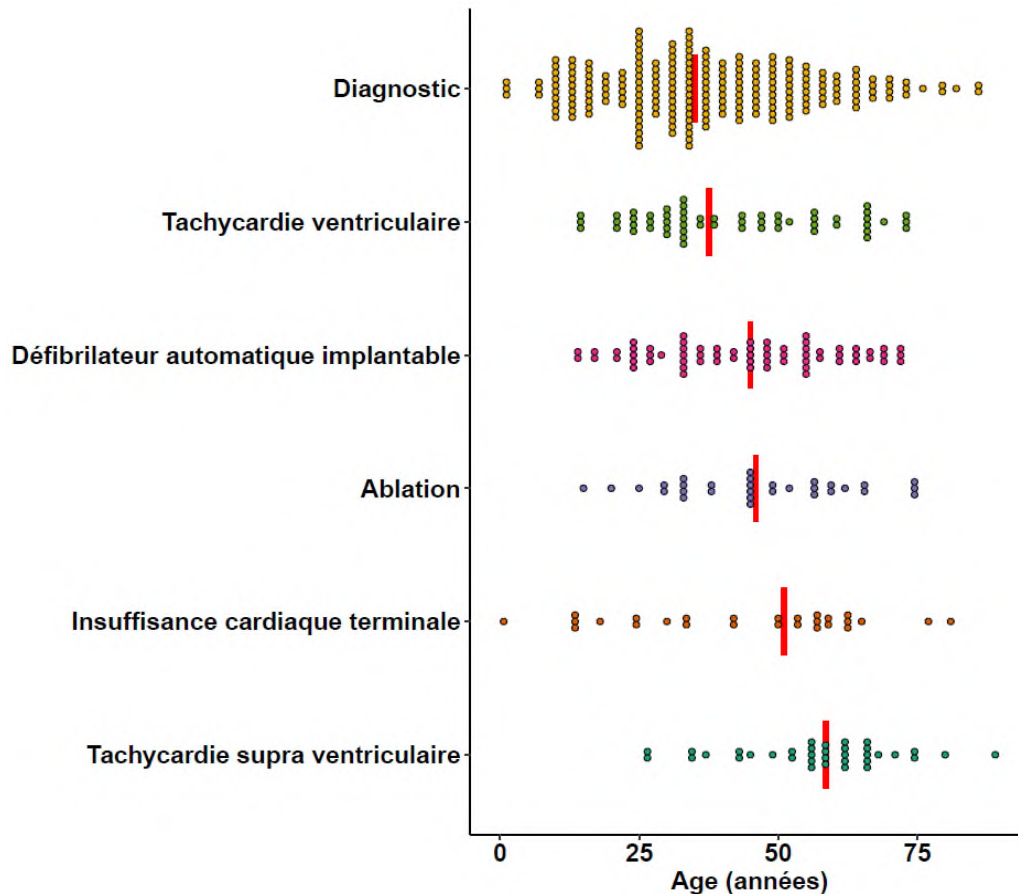
ARAI : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; ARM : antirecepteur aux minéralocorticoïdes; ARNi :  
angiotensin receptor neprilysin inhibitor; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion; ISGLT2 : inhibiteurs  
des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

## VI. Évènements au cours du suivi et depuis la naissance

Dix-neuf pourcent (n= 37) des patients avaient un antécédent de TV soutenues au moment du diagnostic, et 56 patients ont refait de la TV soutenue au cours du suivi. L'âge médian de survenue de la 1ere TV soutenue après la naissance était de 37 ans [IQ 29 – 56 ans]. 31 patients ont bénéficié d'une ablation de TV au cours du suivi avec un âge médian à 45 ans [IQ 34 – 59] et 33% ont été implanté d'un DAI avec un âge médian 45 ans [32 – 56 ans]. 17 % des patients ont présenté une arythmie supraventriculaire depuis la naissance, avec une médiane 58 ans [IQ 50 – 65] (Fig 3).

Fig 3 : évènements depuis la naissance en fonction de l'âge médian de leur survenus.



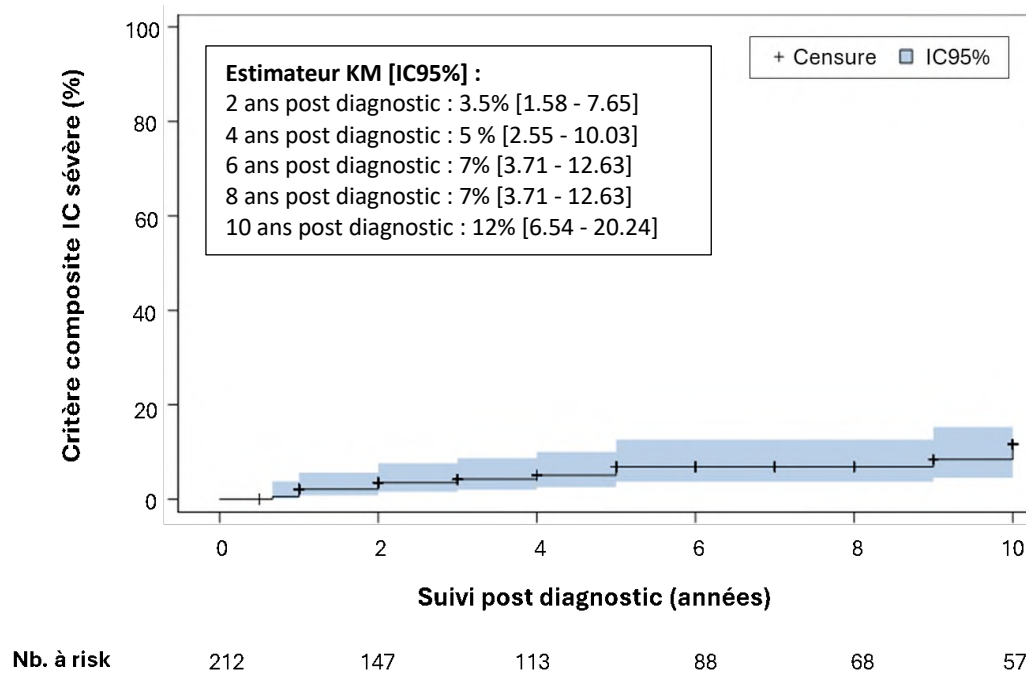
## VII. Analyse de survie de Kaplan Meir et régression de Log Rank et Cox : critère composite d'insuffisance cardiaque terminale

Le critère d'insuffisance cardiaque terminale composite était présent chez 27 patients dans notre cohorte dont 13 patients inscrits sur liste de transplantation, 10 patients transplantés et 4 patients décédés d'insuffisance cardiaque terminale. L'âge médian de survenue de l'IC terminale est de 51 ans [IQ 25 – 59] avec un délai médian entre le diagnostic et l'évènement de 16 ans soit une évolution longue.

### A. SUIVI A PARTIR DU DIAGNOSTIC

Le taux d'évènement à 2 ans post diagnostic de 3.5% [1.58 - 7.65], à 6 ans post diagnostic à 7% [3.71 - 12.63] et à 10 ans post diagnostic à 12% [6.54 - 20.24]. 12 % des patients ont développé une insuffisance cardiaque terminale à 10 ans du diagnostic (Fig 4).

Fig 4 : courbe de Kaplan-Meier illustrant la survie sans IC sévère **post diagnostic**



Les facteurs associés à la survenue d'une IC terminale ont été évalués par régression de Cox univariée et sont représentés dans les tables 5. Les facteurs cliniques associés à la survenue d'une IC terminale étaient la dysfonction VG et/ou VD en imagerie de coupe ou ETT au diagnostic et la présence d'un critère morphologique majeur sur le VD à l'imagerie de coupe.

**Table 5** : tableau de comparaison par régression de cox univariée chez les patients évoluant vers l'IC terminale au cours du suivi.

Variables	HR [IC95%]	p-value	N analysé/Event
Age au diagnostic (pour 1 année)	0.994 [0.967; 1.022]	0.6516	212/25
Sexe (homme vs. femme)	1.005 [0.400; 2.528]	0.9910	212/25
Type de variants (tronquant vs. faux sens)	0.730 [0.302; 1.765]	0.4845	209/25
Classification ACMG (grade 4/5 vs. 3)	0.913 [0.386; 2.163]	0.8369	212/25
Zygotie (homozygote/hétérozygote composite vs. hétérozygote seul)	2.190 [0.900; 5.328]	0.0840	212/25
Task force (≥4 vs. <4)	2.487 [0.978; 6.322]	0.0556	207/25
Sport > 6h (oui vs. non)	1.489 [0.289; 7.680]	0.6341	84/14
Charge ESV > 500 (oui vs. non)	2.382 [0.436; 13.033]	0.3167	85/6
Antécédent TV au diagnostic (oui vs. non)	0.526 [0.178; 1.551]	0.2440	199/25
Repolarisation critère majeur (oui vs. non)	1.713 [0.690; 4.249]	0.2459	190/21
Dépolarisation majeure (oui vs. non)	1.055 [0.373; 2.986]	0.9196	191/21
Microvoltage (oui vs. non)	2.140 [0.869; 5.272]	0.0981	190/21
FEVG en imagerie de coupe (pour 1%)	0.969 [0.937; 1.003]	0.0759	132/10
<b>FEVD en imagerie de coupe (pour 1%)</b>	<b>0.925 [0.879; 0.974]</b>	<b>0.0029</b>	<b>109/10</b>
<b>FEVG en ETT (pour 1%)</b>	<b>0.946 [0.920; 0.972]</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>186/24</b>
<b>FRVD en ETT (pour 1%)</b>	<b>0.891 [0.807; 0.983]</b>	<b>0.0212</b>	<b>72/7</b>
<b>Critère majeur morphologique (oui vs. non)</b>	<b>3.299 [1.212; 8.980]</b>	<b>0.0195</b>	<b>194/24</b>
<b>Dysfonction VG ETT ou Imagerie de coupe (oui vs. non)</b>	<b>4.738 [1.868; 12.017]</b>	<b>0.0011</b>	<b>199/24</b>
<b>TVS en variable dépendante du temps (oui vs. non) *</b>	<b>5.415 [1.830; 16.018]</b>	<b>0.0023</b>	<b>164/20</b>
FA/TSV en variable dépendante du temps (oui vs. non) **	2.657 [0.837; 8.431]	0.0973	183/23

\* Parmi les 212 patients analysables, 199 patients ont des données sur la survenue de TVS. Parmi ces 199 patients, 35 ont eu une TVS avant le diagnostic è analyse sur les 164 patients sans antécédent de TVS au diagnostic

\*\* Parmi les 212 patients analysables, 194 patients ont des données sur la survenue de FA/TSV. Parmi ces 194 patients, 11 ont eu une FA/TSV avant le diagnostic è analyse sur les 183 patients sans antécédent de FA/TSV au diagnostic

## B. SUIVI A PARTIR DE LA NAISSANCE.

Lorsqu'on regarde les données depuis la naissance, 5 % des patients développent une IC à 40 ans et presque 20 % à l'âge de 60 ans (Fig 5).

Les facteurs associés à la survenue d'une IC terminale depuis la naissance ont été évalués par régression de Cox univariée et sont représentés dans les tables 6. Les facteurs cliniques associés à la survenue d'une IC terminale étaient le statut homozygote/hétérozygote composite, la présence de TV soutenues ou de tachycardies supra ventriculaires. Les tachycardies supra ventriculaires ne sont pas associées de manière significative à l'IC terminale à partir du diagnostic mais significativement associé sur les évènements sur vie entière.

Fig 5 : courbe de Kaplan-Meier illustrant la survie sans IC sévère **depuis naissance.**

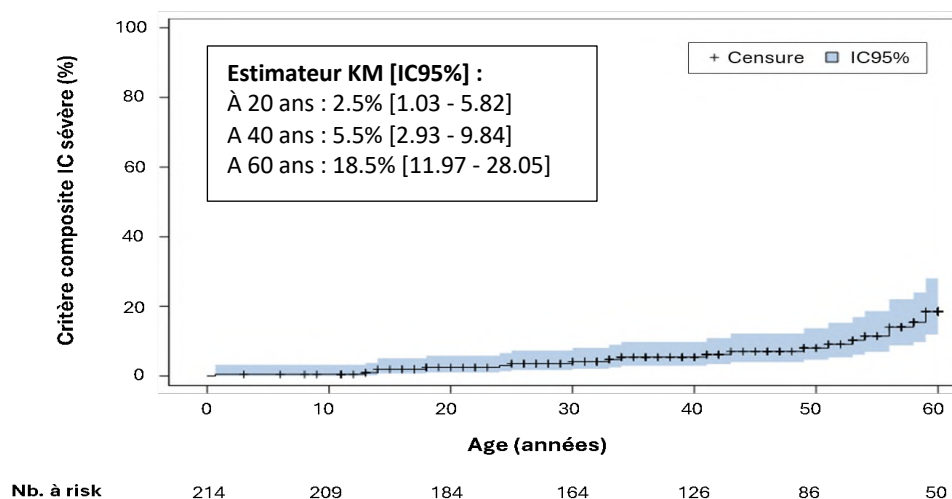


Table 6 : tableau de comparaison par régression de cox univariée chez les patients évoluant vers l'IC terminale à partir de la naissance.

Variabes	HR [IC95%]	p-value
Sexe (homme vs. femme)	1.297 [0.580; 2.903]	0.5266
Type de variants (tronquant vs. faux sens)	0.882 [0.394; 1.972]	0.7594
Classification ACMG (grade 4/5 vs. 3)	0.873 [0.392; 1.946]	0.7406
<b>Zygotie (homozygote/hétérozygote composite vs. hétérozygote seul)</b>	<b>3.666 [1.587; 8.466]</b>	<b>0.0023</b>
<b>TVS en variable dépendante du temps (oui vs. non)</b>	<b>12.197 [4.945; 30.088]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>FA/TSV en variable dépendante du temps (oui vs. non)</b>	<b>8.177 [2.827; 23.651]</b>	<b>0.0001</b>

### C. ANALYSE EN SOUS GROUPE : ACMG 3 contre 4/5

La présence d'un statut ACMG 4/5 vs ACMG 3 n'était pas un facteur associé à l'insuffisance cardiaque terminale (HR 0.873 [0.392; 1.946] ; p = 0.7406) (Fig 6).

Fig 6 : courbe de survie de l'évolution vers l'IC terminale : ACMG 3 vs 4/5

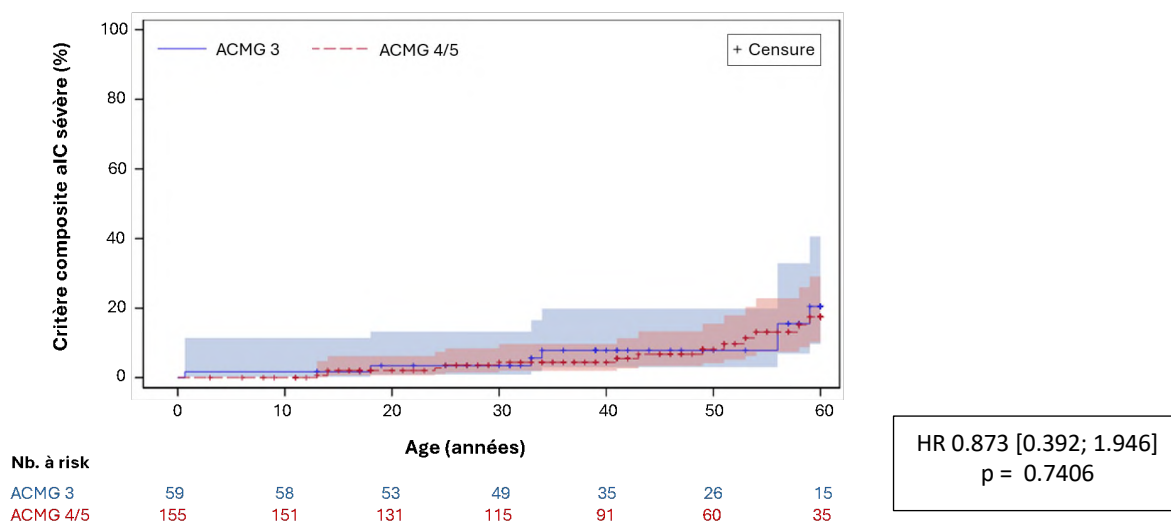


Tableau 7 : estimateurs d'évènement du critère composite IC terminale en fonction statut ACMG

Évènement	ACMG 3	ACMG 4/5
	N=59	N=155
Critère composite IC sévère	9	18
Estimateur KM [IC95%] à 20 ans	3.48% [0.88 - 13.22]	2.06% [0.67 - 6.26]
Estimateur KM [IC95%] à 40 ans	7.87% [3 - 19.8]	4.44% [2.02 - 9.65]
Estimateur KM [IC95%] à 60 ans	20.52% [9.64 - 40.56]	17.49% [10.2 - 29.06]

\* Les 214 patients sont analysables pour le critère composite IC sévère

#### D. ANALYSE EN SOUS GROUPE : FAUX SENS contre TRONQUANT

La présence d'un variant tronquant vs faux sens n'était pas un facteur associé à l'insuffisance cardiaque terminale (HR 0.882 [0.394; 1.972] ; p = 0.7594) (Fig 7, table 8).

Fig 7 : courbe de survie de l'évolution vers l'IC terminale : variant faux sens vs tronquant

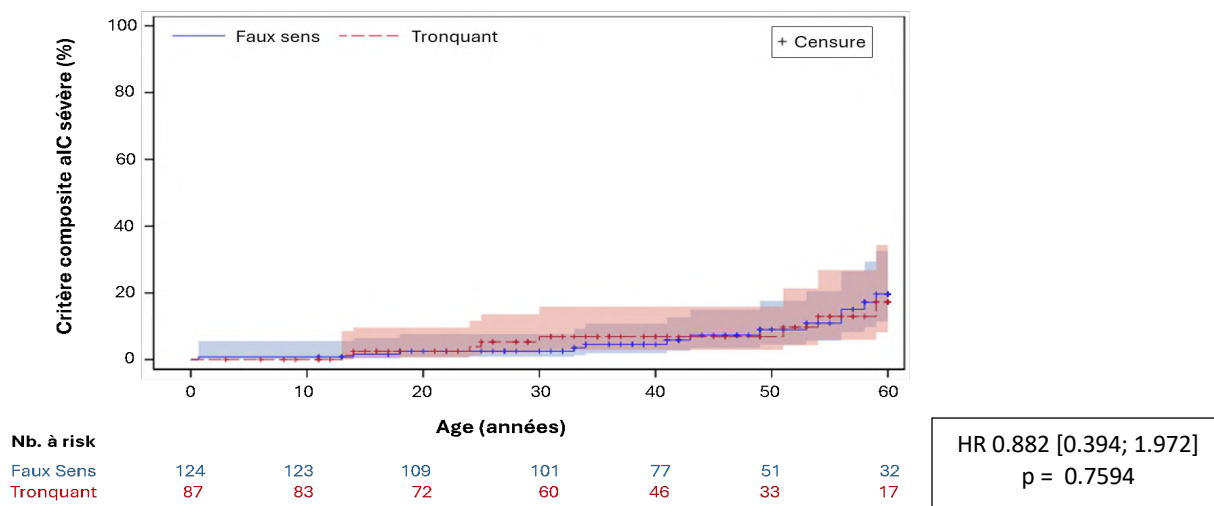


Tableau 8 : estimateurs d'évènement du critère composite IC terminale en fonction du type de variants

Évènement	Tronquant N=87*	Faux sens N=124*
Critère composite IC sévère	9	18
Estimateur KM [IC95%] à 20 ans	2.5% [0.63 - 9.63]	2.52% [0.82 - 7.61]
Estimateur KM [IC95%] à 40 ans	6.9% [2.92 - 15.87]	4.59% [1.93 - 10.74]
Estimateur KM [IC95%] à 60 ans	17.3% [8.22 - 34.34]	19.66% [11.42 - 32.64]

\* Un total de 211 patients est analysable pour le critère composite IC sévère (exclusion des 3 patients avec type de variant « Autre »)



### E. ANALYSE EN SOUS GROUPE : HOMOZYGOTE/HETEROZYGOTE COMPOSITE contre HETEROZYGOTE

Les patients porteurs de variants *DSG2* à l'état homozygote ou hétérozygote composite présentaient un risque d'insuffisance cardiaque plus élevé que les hétérozygotes seuls avec un risque de survenue d'IC terminale de 48% [24.5 - 77.8%] à l'âge de 60 ans (Fig 8, table 9).

Fig 8 : courbe de survie de l'évolution vers l'IC terminale : homozygote/hétérozygote composite vs hétérozygote.

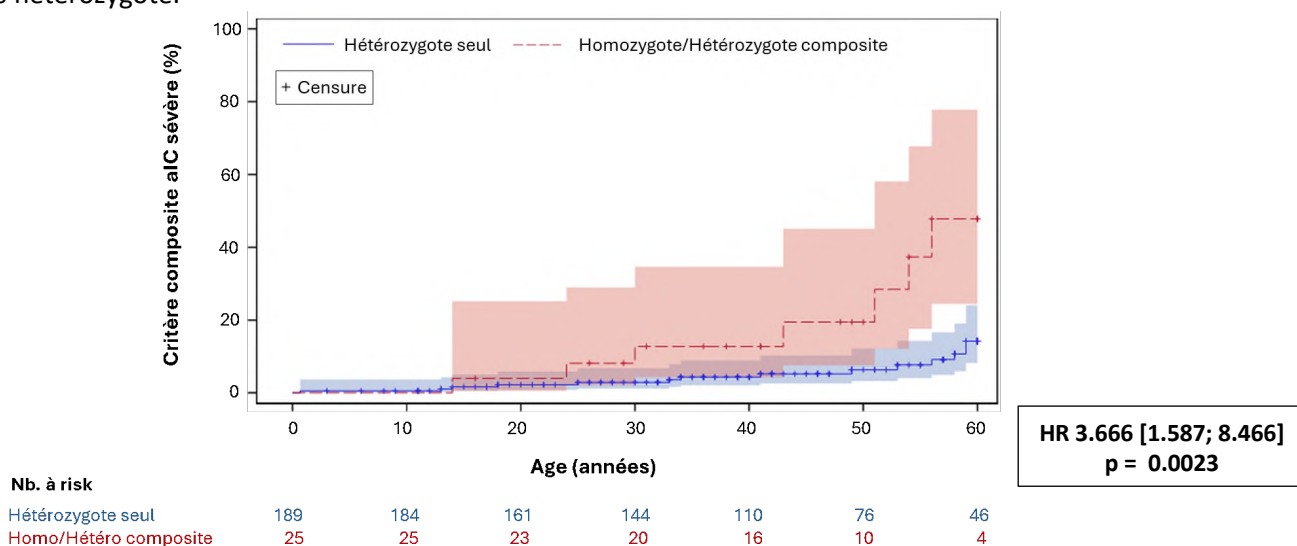


Tableau 9 : estimateurs d'évènement du critère composite IC terminale en fonction du statut zygote.

Evènement	Homozygote/ hétérozygote composite N=25	Hétérozygote seul N=189
Critère composite IC sévère	8	19
Estimateur KM [IC95%] à 20 ans	4% [0.57 - 25.16]	2.24% [0.85 - 5.87]
Estimateur KM [IC95%] à 40 ans	12.77% [4.29 - 34.67]	4.31% [2.07 - 8.89]
Estimateur KM [IC95%] à 60 ans	47.81% [24.46 - 77.84]	14.23% [8.21 - 24.05]

\* Les 214 patients sont analysables pour le critère composite IC sévère

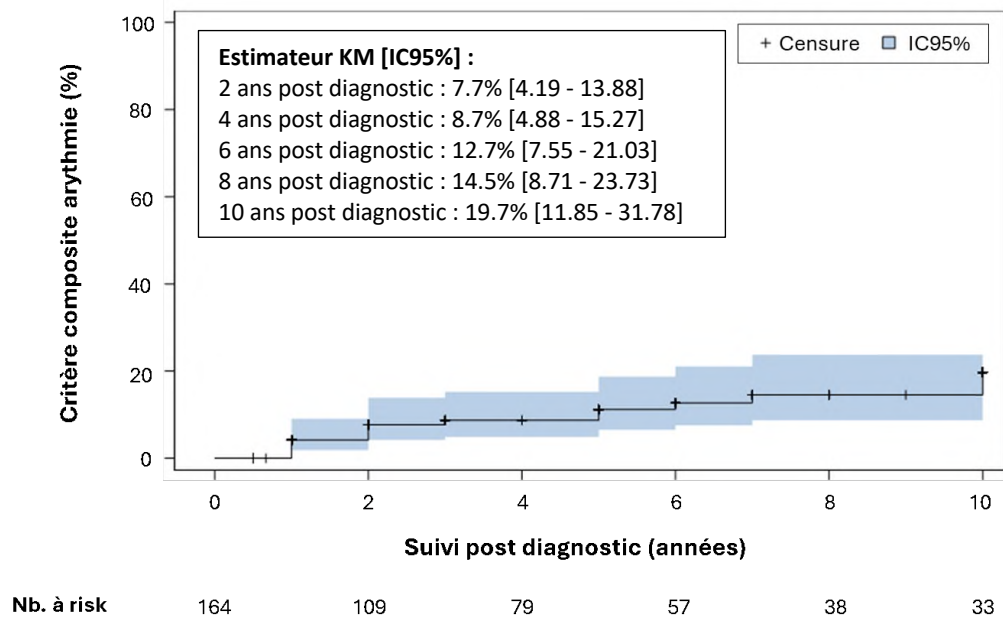
### VIII. Analyse de survie de Kaplan Meier et régression de Log Rank et Cox : critère composite d'arythmie soutenue

Le critère composite rythmique était observé chez 58 patients avec un âge médian de 37,5 ans [IQ 29 ; 56] dont 15 patients avec mort subite récupérée ou non avec un âge médian de 32 ans [IQ 26 ; 47].

#### A. **SUIVI A PARTIR DU DIAGNOSTIC**

Le taux d'évènement à 2 ans post diagnostic de 7.7% [4.19 - 13.88], à 6 ans post diagnostic à 12.7% [7.55 - 21.03] et à 10 ans post diagnostic à 19.7% [11.85 - 31.78]. 20 % des patients ont présenté le critère rythmique à 10 ans du diagnostic c'est-à-dire 13 ans en moyenne avant t'insuffisance cardiaque terminale (Fig 9).

Fig 9 : courbe de Kaplan-Meier illustrant la survie sans arythmies soutenues **post diagnostic**



Les facteurs associés à la survenue du critère rythmique ont été évalués par régression de Cox univariée et sont représentés dans la table 10. Les facteurs cliniques étaient la présence du score TFC 2010 CAVD  $\geq 4$ , la présence d'une onde epsilon à l'ECG, présence d'un critère majeur morphologique TFC à l'imagerie de coupe initiale et l'altération de la FEVD. En revanche, le sexe, une charge en ESV > 500/ 24 heures, le microvoltage à l'ECG et la dysfonction VG ne sont pas associés.

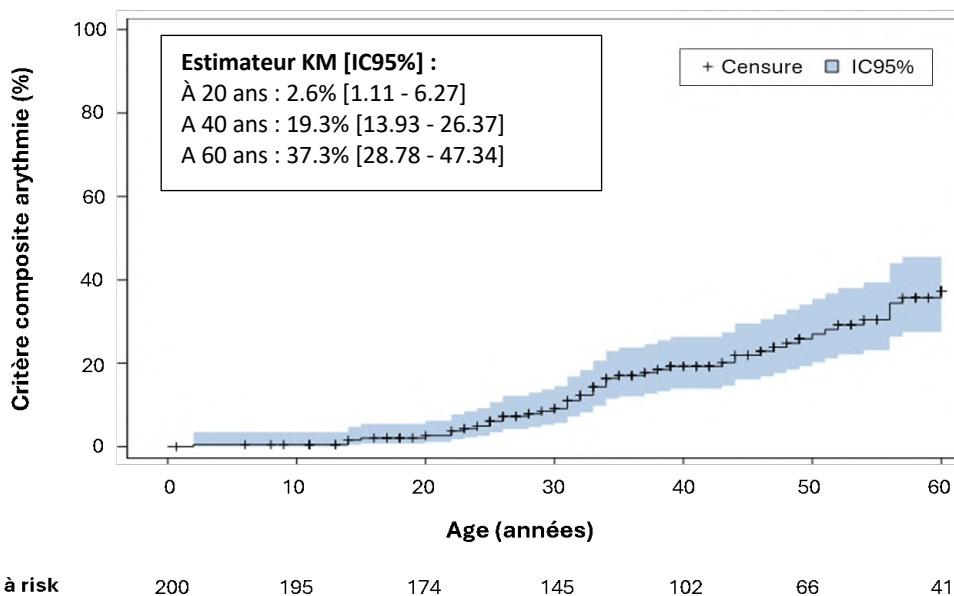
**Table 10** : tableau de comparaison par régression de cox univariée chez les patients avec critère composite d'arythmie ventriculaire soutenue à partir du diagnostic.

Variables	HR [IC95%]	p-value	N analysé/Event
Age au diagnostic (pour 1 année)	1.018 [0.993; 1.043]	0.1593	164/22
Sexe (homme vs. femme)	1.694 [0.656; 4.377]	0.2762	164/22
Type de variant (tronquant vs. faux sens)	0.641 [0.250; 1.642]	0.3538	163/22
Classification ACMG (grade 4/5 vs. 3)	1.266 [0.461; 3.476]	0.6473	164/22
Zygotie(homozygote/hétérozygote composite vs. hétérozygote seul)	2.068 [0.796; 5.371]	0.1356	164/22
<b>Task force (≥4 vs. &lt;4)</b>	<b>4.943 [1.810; 13.498]</b>	<b>0.0018</b>	<b>161/22</b>
Sport > 6h (oui vs. non)	1.446 [0.280; 7.458]	0.6594	71/10
Charge ESV > 500 (oui vs. non)	3.380 [0.350; 32.630]	0.2924	72/4
Repolarisation critère majeur (oui vs. non)	2.246 [0.925; 5.451]	0.0738	152/20
<b>Dépolarisation majeure (oui vs. non)</b>	<b>3.849 [1.533; 9.662]</b>	<b>0.0041</b>	<b>153/20</b>
Microvoltage (oui vs. non)	2.131 [0.797; 5.699]	0.1315	152/19
FEVG en imagerie de coupe (pour 1%)	0.964 [0.928; 1.002]	0.0617	108/9
<b>FEVD en imagerie de coupe (pour 1%)</b>	<b>0.930 [0.882; 0.980]</b>	<b>0.0068</b>	<b>89/8</b>
FEVG en ETT (pour 1%)	0.993 [0.966; 1.021]	0.6108	143/22
FRVD en ETT (pour 1%)	0.976 [0.925; 1.031]	0.3887	57/11
<b>Critère majeur morphologique (oui vs. non)</b>	<b>3.015 [1.212; 7.505]</b>	<b>0.0177</b>	<b>150/21</b>
Dysfonction VG ETT ou Imagerie de coupe (oui vs. non)	2.254 [0.948; 5.360]	0.0660	154/22

## B. SUIVI A PARTIR DE LA NAISSANCE

Lorsqu'on regarde les données depuis la naissance, 3 % des patients développent un trouble du rythme soutenu à 20 ans, 19% à 40 ans et presque 40 % à l'âge de 60 ans (Fig 10).

**Fig 10** : courbe de Kaplan-Meier illustrant la survie sans arythmies soutenues à partir de la naissance.



De même que pour le critère d'insuffisance cardiaque, la présence d'un statut ACMG 4/5 contre ACMG 3 (HR 0.988 [0.561; 1.740] ; p = 0.9662), ou la présence d'un variant tronquant contre faux sens (HR 0.966 [0.562; 1.660] ; p = 0.9000) n'étaient pas associés au critère composite rythmique. En revanche, la présence d'un statut homozygote ou hétérozygote composite (HR 1.466 [0.719; 2.991] ; p = 0.2931) n'était pas associée au risque rythmique en comparaison au statut hétérozygote (table 11).

**Table 11** : tableau de comparaison par régression de cox univariée chez les patients avec critère composite d'arythmie ventriculaire soutenue à partir de la naissance.

Variabes	HR [IC95%]	p-value
Sexe (homme vs. femme)	1.602 [0.917; 2.798]	0.0977
Type de variant (tronquant vs. faux sens)*	0.966 [0.562; 1.660]	0.9000
Classification ACMG (grade 4/5 vs. 3)	0.988 [0.561; 1.740]	0.9662
Zygotie (homozygote/hétérozygote composite vs. hétérozygote seul)	1.466 [0.719; 2.991]	0.2931

### C. ANALYSE EN SOUS GROUPE : ACMG 3 contre 4/5

Fig 11 : courbe de survie de l'évolution du critère rythmique : ACMG 3 vs 4/5

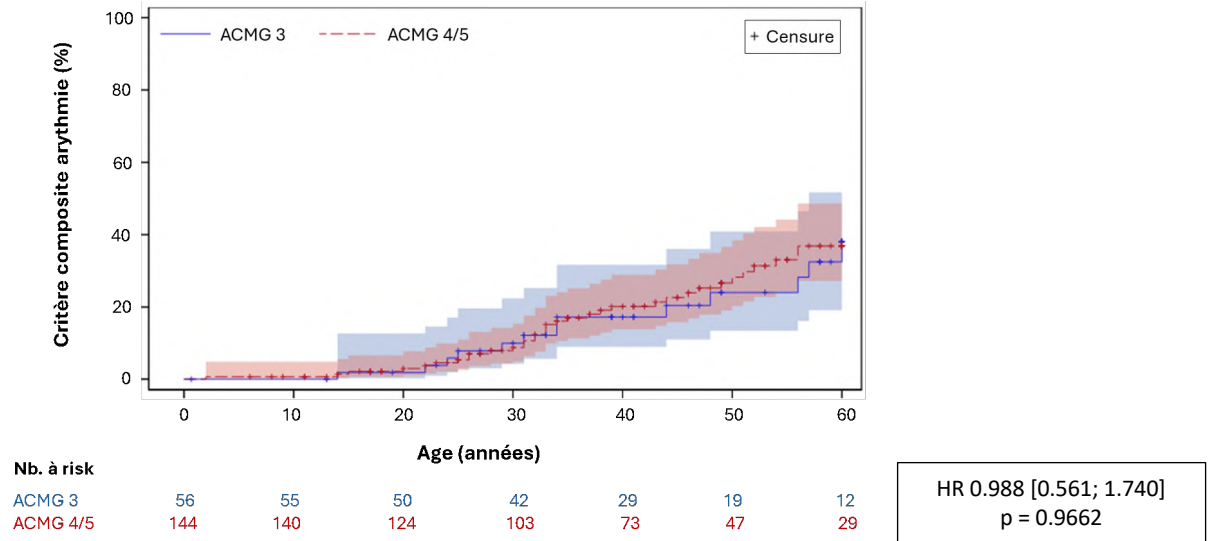


Tableau 12 : estimateurs d'évènement du critère composite VA soutenue en fonction statut ACMG

Évènement	ACMG 3 N=56	ACMG 4/5 N=144
Critère composite arythmie ventriculaire soutenue	17	41
Estimateur KM [IC95%] à 20 ans	1.89% [0.27 - 12.65]	2.96% [1.12 - 7.7]
Estimateur KM [IC95%] à 40 ans	17.21% [8.94 - 31.68]	20.14% [13.81 - 28.85]
Estimateur KM [IC95%] à 60 ans	38.09% [22.79 - 58.88]	36.88% [27.23 - 48.62]

\* Un total de 200 patients est analysable pour le critère composite arythmie soutenue (exclusion des patients sans donnée sur le critère composite arythmie soutenue)

#### D. ANALYSE EN SOUS GROUPE : FAUX SENS contre TRONQUANT

Fig 12 : courbe de survie de l'évolution du critère rythmique : variant faux sens vs tronquant

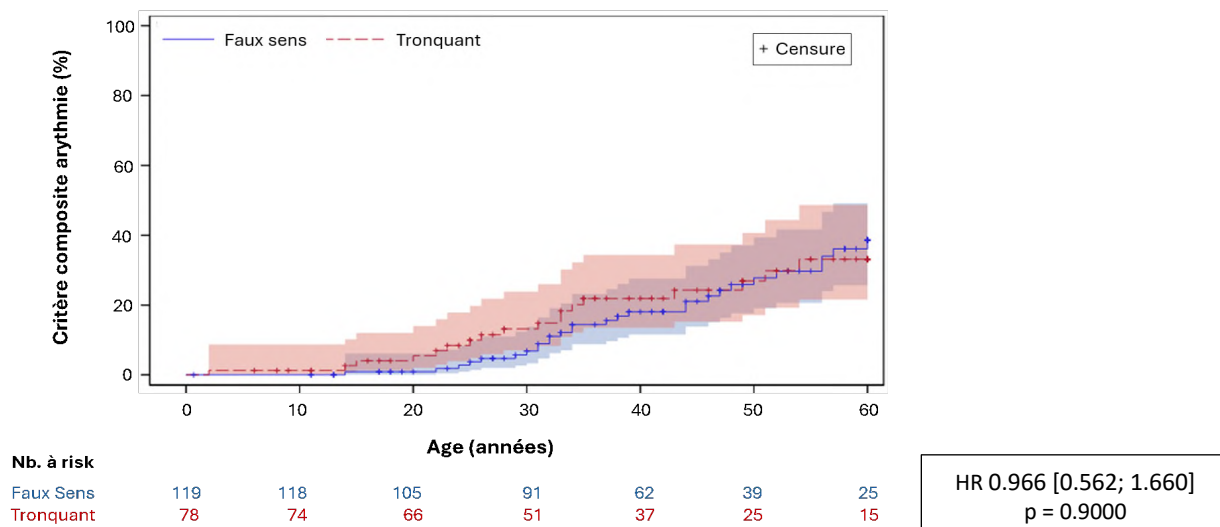


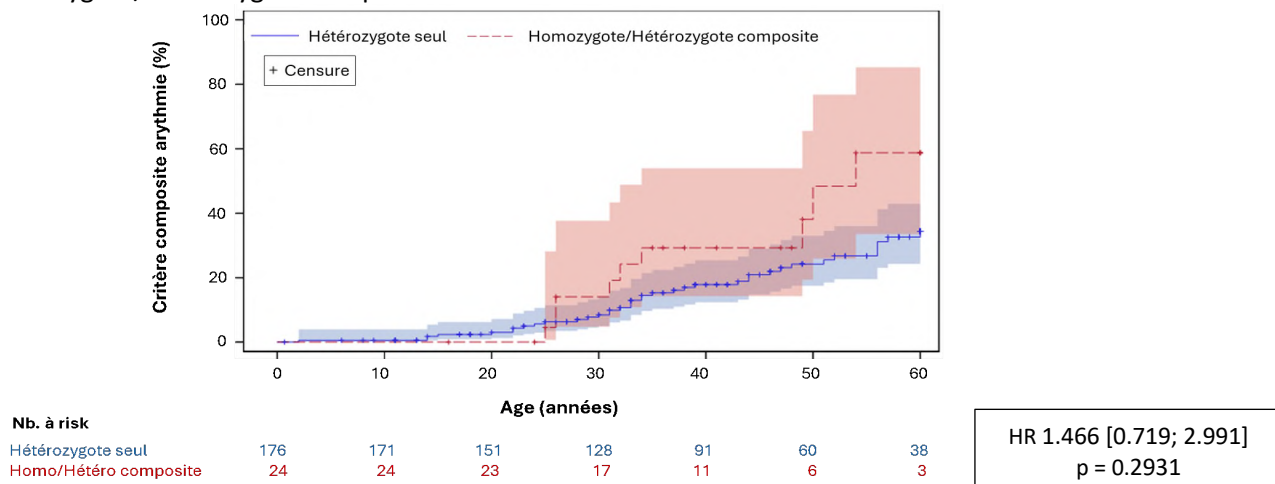
Tableau 13 : estimateurs d'évènement du critère composite VA soutenue en fonction statut ACMG

Évènement	Tronquant N=78*	Faux sens N=119*
Critère composite arythmie ventriculaire soutenue	21	35
Estimateur KM [IC95%] à 20 ans	5.5% [2.1 - 14.01]	0.88% [0.13 - 6.12]
Estimateur KM [IC95%] à 40 ans	21.9% [13.52 - 34.33]	18.06% [11.59 - 27.54]
Estimateur KM [IC95%] à 60 ans	33.15% [21.59 - 48.65]	38.67% [27.68 - 52.17]

\* Un total de 197 patients est analysable pour le critère composite arythmie soutenue (exclusion des patients sans données sur le critère composite arythmie soutenue et des 3 patients avec type de variant « Autre »)

**E. ANALYSE EN SOUS GROUPE : HOMOZYGOTE/HETEROZYGOTE COMPOSITE contre HETEROZYGOTE**

**Fig 13 :** courbe de survie de l'évolution du critère rythmique : hétérozygote seul vs homozygote/hétérozygote composite



**Tableau 14 :** estimateurs d'évènement du critère composite VA soutenue en fonction statut ACMG

Évènement	Homozygote/ hétérozygote composite N=24	Hétérozygote seul N=176
Critère composite arythmie ventriculaire soutenue	9	49
Estimateur KM [IC95%] à 20 ans	0% [0 - 0]	3.04% [1.28 - 7.16]
Estimateur KM [IC95%] à 40 ans	29.25% [14.3 - 53.97]	17.84% [12.37 - 25.35]
Estimateur KM [IC95%] à 60 ans	58.73% [33.57 - 85.27]	34.39% [25.67 - 45.07]

\* Un total de 200 patients est analysable pour le critère composite arythmie soutenue (exclusion des patients sans donnée sur le critère composite arythmie soutenue)

## DISCUSSION

Il s'agit de la première cohorte européenne comprenant 214 patients mutés *DSG2* et permettant une analyse phénotypique ainsi que l'identification des facteurs prédictifs de leurs évolutions cliniques sur une longue durée (1970 à 2024).

Notre travail retrouve donc un profil de patient similaire à celui décrit dans la littérature, à savoir un homme jeune. Les patients présentent 12% d'insuffisance cardiaque à 10 ans du diagnostic avec une évolution longue (16 ans de délai médian) et 20% de troubles du rythme du rythme ventriculaire d'apparition précoce et progressive dans l'histoire de la CAVD (2 an de délai médian).

### Description phénotypique des patients avec variant *DSG2*

Le profil clinique de notre population est similaire à celui classiquement décrit, à savoir une prédominance masculine (2/3) chez des sujets jeunes (âge médian de 35 ans)<sup>3</sup>. En revanche, pour les patients pour lesquels l'application des critères de la *task force* 2010 de CAVD<sup>18</sup> était possible, on ne retrouvait qu'environ 50 % de diagnostic probable ou certain. Ceci pourrait être en parti expliqué par le fait que seulement un tiers des cas index de notre cohorte avait un phénotype clinique de CAVD classique. En effet un tiers de la cohorte possédait un phénotype de CA bi-ventriculaire, 16 % celui d'une CMD et 6 % d'une CA avec atteinte VG exclusive. Ceci corrobore donc la plus grande fréquence des atteintes VG retrouvés dans les études, même si aucune atteinte VG exclusive de CA n'avait encore été répertoriée chez les patients porteur d'un variant *DSG2* jusqu'ici<sup>3,28</sup>. Par ailleurs, la fréquence des phénotypes CMD appuie la notion d'*overlaps génétique* de manière un peu similaire aux données sur les variants DSP.<sup>23</sup>

Une autre explication possible à la faible rentabilité des critères TFC est qu'une partie de notre cohorte était pédiatrique avec un âge < 12 ans et que ce score n'a jamais été établi dans cette classe d'âge. De plus, il est possible que le phénotype n'est pas encore été développé dans cette population, au vu de la pénétrance qui augmente avec l'âge<sup>18</sup>

A l'aide des ECG analysés, nous avons pu constater que comme décrit dans la littérature la fréquence des anomalies de repolarisation sont plus fréquentes que les anomalies de de dépolarisation<sup>22,40,41</sup>, que les troubles conductifs étaient rares, le plus fréquent étant le BBD incomplet. Enfin, la fréquence des ondes T négatives en inféro-latérales étaient élevées (26%), et



celle du microvoltage était de 14 % soulignant leur intérêt possible dans la caractérisation de CA au sein de nouveaux critères diagnostics.<sup>22,54</sup>

Enfin, parmi les patients chez qui l'imagerie de coupe était disponible (notamment l'IRM) il était retrouvé du rehaussement tardif VG dans 40 % avec une prédominance sous épocardique et inféro-latérale. Ce qui appuie l'importance de l'intégration de l'IRM et notamment du RT dans les critères diagnostics des CA et pour le diagnostic différentiel des CMD. Aussi, ces cicatrices arythmogènes ont fréquemment la même localisation que les cicatrices des myocardites pouvant ainsi entraîner une errance et un retard diagnostic. Selon Monda E, en 2024, 17 % de leur cohorte de myocardite aiguë avec présence d'un variant pathogène ou probablement pathogène était porteur d'un variant dans les gènes du desmosome dont 1/15 dans *DSG2* ; dans notre cohorte 5 patients avaient un antécédent de myocardite aiguë (soit 2,4%).<sup>37,54</sup>

Comme attendu, les patients homozygotes ou hétérozygotes composites présentaient des tableaux cliniques plus sévères que les hétérozygotes, tant sur le plan rythmique que de l'insuffisance cardiaque.

La cohorte pédiatrique de notre étude retrouvait le plus souvent une atteinte ventriculaire droite avec des poussées d'IC et peu de troubles du rythme ventriculaire. Aucune atteinte de CAVG n'était présente dans notre cohorte, et uniquement 2 phénotypes de CMD. Il s'agissait donc le plus souvent d'une atteinte VD dite « classique » (1/3 de dysfonction et/ou dilatation à l'imagerie cardiaque), cependant seulement 40% étaient classés en diagnostic probable ou certain selon TFC 2010. Ceci est probablement en lien avec le fait qu'il existait peu de troubles du rythme et peu d'anomalie sur l'ECG 12 dérivation. De plus, les anomalies de repolarisation ECG classiques de la TFC 2010 ne sont pas applicables chez les enfants de moins de 14 ans. Il semblerait donc licite de proposer un autre score diagnostic pour cette population. Dans la littérature on voit se dessiner deux sous-groupes en pédiatrie en fonction de l'âge avec des caractéristiques phénotypiques différentes. Il pourrait être intéressant de comparer deux tranches d'âge pour mieux apprécier le phénotype clinique chez les enfants porteurs de variants *DSG2*.

#### Insuffisance cardiaque terminale et variants *DSG2*

Les patients inclus dans notre cohorte, dès 1970 pour le plus précoce, avaient une durée médiane de suivi de 5 ans. 27 patients sur 214 ont présenté le critère composite d'insuffisance

cardiaque terminale (13%). Environ 12 % des patients développaient de l'insuffisance cardiaque à 10 ans du diagnostic ; 5 % des patients développent une IC à 40 ans et presque 20 % à l'âge de 60 ans. Le délai médian entre le diagnostic et l'insuffisance cardiaque terminale était long (16 ans). Les facteurs prédictifs associés avec une évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale chez les porteurs de variants *DSG2* étaient la dysfonction VG et/ou VD en imagerie de coupe ou ETT au diagnostic, la présence d'un critère morphologique majeur sur le VD à l'imagerie de coupe, le statut homozygote/hétérozygote composite. Au cours du suivi, la présence d'épisodes de TV soutenues était associée à une IC terminale. A la différence de l'étude menée à La Pitié Salpêtrière sur les transplantés cardiaques et par Girolta N, *et al.* en 2017, le lien avec la présence d'onde T négatives en inféro latérales n'était pas retrouvé. De même, il n'existait pas de différence entre les hommes et les femmes dans cette étude. Notre cohorte retrouve une fois de plus que la présence d'une dysfonction VG au moment du diagnostic est plus souvent associée à une IC terminale, de même que la présence de TV dans le suivi et d'un statut génétique complexe.<sup>21,22,60</sup>

Le lien avec l'activité sportive n'était pas retrouvé, cependant les données recueillies étaient limitées rendant l'interprétation complexe, ce qui ne permet pas d'implémenter les données déjà connues.<sup>60</sup>

De manière surprenante, la présence d'un statut ACMG 4/5 vs ACMG 3 n'était pas un facteur associé à l'insuffisance cardiaque terminale, ce qui conduit à s'interroger sur la surveillance clinique des patients porteurs de variants *DSG2* de signification incertaine ainsi que de leur apparentés. Par ailleurs, les analyses en sous-groupe ont retrouvé davantage de phénotype de CMD chez les patients porteurs de variant de classe 3 (en grande majorité porteurs des variants faux sens hors site de clivage du propeptide) avec plus d'entrées dans la maladie par IC, plus de traitement de l'IC prescrit et donc plus de diagnostics non retenus en fonction de TFC 2010 (1/3). Les patients porteurs de variant de classe P/PP étaient quant à eux plus souvent porteur d'une CAVD classique avec plus de dysfonction VD.

De même, la présence d'un variant tronquant vs faux sens n'était pas associés à l'évolution vers une IC terminale.

Aucune étude, n'a permis d'évaluer l'utilisation des traitements de l'insuffisance cardiaque chez les patients porteurs de CA. Actuellement, seuls les *iSGLT2* ont prouvé leur efficacité sur l'IC à FE préservée sans toutefois avoir été étudié pour les cardiomyopathies avec atteintes droites. Ceci est d'autant plus important que chez nos patients qu'environ 45 % de la cohorte présentait une dysfonction VD initiale et que 13 % évoluait vers l'insuffisance cardiaque

terminale avec un délai de survenue long entre le diagnostic et l'IC terminale. Il serait donc tentant de réaliser de nouvelles études pour évaluer l'introduction d'une thérapeutique efficace précocement au diagnostic phénotypique et génotypique.

### Troubles du rythme ventriculaire et variants *DSG2*

Dans notre registre, le critère composite rythmique (TV soutenus + mort subite) était présent chez 58 patients sur 214 (soit 26%) avec un âge médian de 37,5 ans ; donc très proche de l'âge du diagnostic. Ceci est en partie expliqué par le fait de 30 % des patients entrant dans la maladie sur un mode rythmique. Les troubles du rythmes ventriculaires sont ainsi plus fréquents et d'apparition plus rapide dans la maladie que l'insuffisance cardiaque. 20 % des patients présentent des arythmies ventriculaires soutenus à 10 ans du diagnostic, 3 % des patients développent une IC à 20 ans, 19% à 40 ans et 37 % à l'âge de 60 ans.

Cette étude corrobore le fait que le risque rythmique et notamment le risque de mort subite touche le sujet jeune, puisque l'âge médian de la mort subite était de 32 ans, soit 5 ans avant l'âge médian du diagnostic.<sup>66</sup>

Les facteurs cliniques associés au critère rythmique étaient la présence du score TFC 2010 CAVD  $\geq 4$ , présence d'une onde epsilon à l'ECG, présence d'un critère majeur morphologique selon TFC à l'imagerie de coupe initiale et l'altération de la FEVD. Ainsi, cette étude est en faveur de l'implication de la dysfonction VD dans le développement de troubles du rythmes ventriculaires. En revanche, on retrouvait la présence d'une onde epsilon comme facteur prédisposant mais son interprétation reste complexe du fait du biais d'hétérogénéité dans la relève de cette donnée.

Contrairement à ce qui a pu être retrouvé antérieurement, l'âge au diagnostic, le sexe masculin, les anomalies de repolarisation majeures, le statut homozygote ou hétérozygote composite, l'activité physique > 6 heures / semaine et la dysfonction VG ne paraissent pas associés au risque rythmique chez les patients de notre cohorte. En ce qui concerne l'activité physique, à l'instar de l'insuffisance cardiaque, il paraît probable que le manque de données nous empêche d'interpréter au mieux cette donnée. Il en est de même pour l'antécédant de syncope, la présence d'une SVP positive et de RT à l'IRM, bien que ces derniers soient retrouvés parmi d'autres études.<sup>61,68</sup> Par ailleurs, comme pour l'IC terminale, on ne retrouvait également aucune association avec le type de mutation et le critère ACMG.

Les recommandations actuelles d'implantation d'un DAI en prévention primaires par la stratification du risque rythmique reposent sur : l'*ARVC risk score 2019* (7 variables : sexe, âge, syncope cardiaque récente (< 6 mois), TV non soutenue, nombre d'ESV sur 24 heures, nombre de dérivations avec inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales et inférieures, et fraction d'éjection du ventricule droit) et la présence de critères de haut risque (syncope, TVNS, FEVD < 40%, FEVG < 45 %, ESV à la SVP).<sup>10,62,69,74</sup> Néanmoins la pertinence de ce score de risque semble dépendre du génotype sous-jacent et n'a jamais été validé dans une population de patients porteurs de variants *DSG2*. Une validation de ce score dans cette population sera donc nécessaire. La présence de données manquantes en particulier sur la donnée syncope ne nous a pas permis d'évaluer de manière fiable la pertinence de ce score dans notre population.

L'implantation du DAI ou l'ablation de TV ont lieu à un âge médian de 45 ans, avec un délai médian de 10 ans après le diagnostic. Ce qui peut être expliqué par l'évolutivité rythmique de la maladie. Le traitement médicamenteux est mieux codifié que celui de l'insuffisance cardiaque avec une place majoritaire au traitement bêtabloquant prescrit dans notre registre chez presque 70 % des patients.

### Perspectives et prise en charge

Les différents axes mis en avant par ce travail sont donc :

- La nécessité de réévaluer les critères de TFC 2010 dans les recommandations avec introduction des critères ECG et IRM permettant d'éviter les sous diagnostics des CA,
- Importance d'une meilleure évaluation de l'IC dans cette classe génotypique et de l'efficacité de nos traitements. Car la présence d'une atteinte VG seule ou bi-ventriculaire sous forme de CA et parfois CMD est prédominante avec un délai d'apparition progressive et long pouvant faire l'objet d'une amélioration de prise en charge,
- L'évaluation actuelle du risque rythmique en prévention primaire ne semble pas adaptée à notre cohorte avec des facteurs prédictifs du risque rythmique différents de ceux connus et actuellement utilisés pouvant conduire à une mauvaise évaluation et indication à la prise en charge rythmique invasive.
- Nécessité d'une approche génotype – phénotype plutôt que phénotypique isolée pour permettre une adaptation du suivi et de la prise en charge, notamment IC, la plus juste possible.

- Le lien entre les myocardites aiguës et les cardiomyopathies d'origine génétique est un thème de recherche en plein essor, la présence d'une cicatrice IRM de RT des CA proche de celle des myocardites peut amener à des diagnostics de myocardites par excès chez ces patients. Il est important de ne pas méconnaître chez des patients avec un diagnostic de myocardite aiguës (notamment récidivantes, graves, ou sur terrain familiale atypique) une cardiomyopathie héréditaire sous-jacente nécessitant une prise en charge adaptée. A noter que 5 patients avec variant *DSG2* avaient un antécédent clinique de myocardite.
- Dans notre cohorte, nous n'avons pas trouvé que le statut ACMG 4/5 vs ACMG 3 était associé à la survenue d'une insuffisance cardiaque terminale ou au critère composite rythmique, ce qui peut faire s'interroger sur la surveillance clinique des patients classés 3 ainsi que de leur apparentés. Les patients porteurs de VSI dans *DSG2* (en grande majorité des variants faux sens hors site de clivage du propeptide) avaient plus souvent une atteinte VG ou un phénotype de CMD, posant la question de la causalité de ces variants avec le phénotype. Malheureusement, les études de ségrégation familiale n'ont pu être réalisées dans un grand nombre des cas.
- D'autres études sont nécessaires en population pédiatrique afin de mieux comprendre le phénotype clinique de cette population avec mise en place d'un score diagnostic adapté. De même la recherche de facteurs prédictifs rythmiques et d'IC serait intéressante pour une prise en charge plus adaptée.

#### Limites de l'étude

Il s'agit d'une large étude multicentrique rétrospective pour laquelle les données manquantes constituent un biais, et ceux d'autant plus que la période d'inclusion s'étend de 1970 à 2024. Notamment, notre étude comprenait beaucoup de données manquantes sur l'activité sportive des patients ne permettant pas d'interpréter de manière fiable ce paramètre. Le faible taux d'évènement n'a pas permis la réalisation d'analyse multivariée. Malheureusement, nous n'avons pas pu calculer l'*ARVC risk score* chez tous les patients de notre cohorte secondairement aux manques de données.

## CONCLUSION

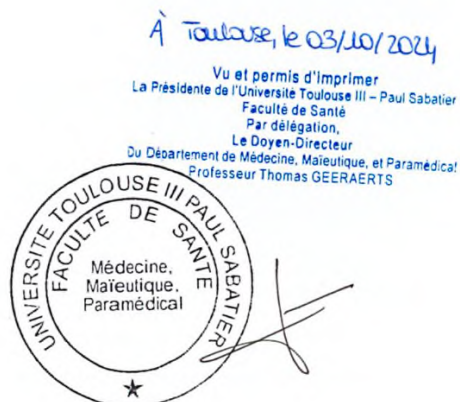
Le phénotype et l'évolution de la cardiomyopathie arythmogène associées aux variants *DSG2* sont mal connus bien qu'il s'agisse du second gène le plus fréquent après *PKP2*.

L'insuffisance cardiaque est fréquente, d'installation plutôt tardive au cours de la vie mais avec un risque significatif d'évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale. Les patients porteurs de variants homozygote ou hétérozygotes composites sont particulièrement à risque. La dysfonction VG et VD au diagnostic sont des facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'IC terminale, nécessitant d'adapter la prise en charge en particulier en termes de traitement cardioprotecteur.

Les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents dans notre population et touchent surtout les patients jeunes. Les scores prédictifs des troubles du rythme actuellement en vigueur ne sont possiblement pas adaptés aux porteurs de variants *DSG2* car les facteurs prédictifs de troubles du rythme ne semblent pas les mêmes.

Le phénotype fréquent de CMD et le risque similaire d'IC terminale des patients porteurs de variants classe 3 de signification incertaine pose la question de la pathogénicité de ces variants avec un phénotype un peu différent des variants 4/5 et est en faveur d'une surveillance étroite des apparentés.

Ce travail confirme la nécessité d'une approche génotype – phénotype plutôt que phénotypique isolée pour permettre une adaptation du suivi et de la prise en charge des patients porteurs de cardiomyopathie.



Pr Philippe MAURY  
Praticien Hospitalier - Professeur des Universités  
N° HPPS : 10002911393  
Fédération de cardiologie  
Unité 63 - Département Rythmologie  
CHU TOULOUSE - Hôpital RANGUEIL  
Tél. 05 61 32 34 70

## REFERENCES

1. Schlipp, A. *et al.* Desmoglein-2 interaction is crucial for cardiomyocyte cohesion and function. *Cardiovascular Research* **104**, 245–257 (2014).
2. Pilichou, K. *et al.* Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* **113**, 1171–1179 (2006).
3. Syrris, P. *et al.* Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J* **28**, 581–588 (2007).
4. Krusche, C. A. *et al.* Desmoglein 2 mutant mice develop cardiac fibrosis and dilation. *Basic Res Cardiol* **106**, 617–633 (2011).
5. Kant, S., Holthöfer, B., Magin, T. M., Krusche, C. A. & Leube, R. E. Desmoglein 2-Dependent Arrhythmogenic Cardiomyopathy Is Caused by a Loss of Adhesive Function. *Circ Cardiovasc Genet* **8**, 553–563 (2015).
6. Desmosomes in the Heart: A Review of Clinical and Mechanistic Analyses. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3109/15419061.2014.906533?needAccess=true>.
7. Schinner, C. *et al.* Stabilization of desmoglein-2 binding rescues arrhythmia in arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight* **5**, e130141, 130141 (2020).
8. Wallace, S. E. & Bean, L. J. Educational Materials — Genetic Testing: Current Approaches. in *GeneReviews® [Internet]* (University of Washington, Seattle, 2020).
9. Wilde, A. A. M. *et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* **24**, 1307–1367 (2022).
10. Arbelo, E. *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **44**, 3503–3626 (2023).
11. Bhonsale, A. *et al.* Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* **36**, 847–855 (2015).
12. Haas, J. *et al.* Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* **36**, 1123–1135a (2015).
13. Marey, I. *et al.* Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)* **15**, 435–446 (2020).
14. Richards, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* **17**, 405–424 (2015).
15. Arbelo, E. *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European Heart Journal* **44**, 3503–3626 (2023).
16. Gemayel, C., Pelliccia, A. & Thompson, P. D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **38**, 1773–1781 (2001).
17. McKenna, W. J. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *British Heart Journal* **71**, 215 (1994).
18. Marcus, F. I. *et al.* Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D). *Circulation* **121**, 1533–1541 (2010).
19. Corrado, D. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* **319**, 106–114 (2020).
20. Corrado, D. *et al.* Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol* **395**, 131447 (2024).
21. Richard, P., Fressart, V., Charron, P. & Hainque, B. Génétique des cardiomyopathies héréditaires. *Pathologie Biologie* **58**, 343–352 (2010).
22. Gandjbakhch, E., Redheuil, A., Pousset, F., Charron, P. & Frank, R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* **72**, 784–804 (2018).
23. Paldino, A. *et al.* Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* **80**, 1981–1994 (2022).
24. Zhang, B., Wu, Y., Yang, X., Xiang, Y. & Yang, B. Molecular insight into arrhythmogenic cardiomyopathy caused by DSG2 mutations. *Biomed Pharmacother* **167**, 115448 (2023).

25. Vite, A. *et al.* Desmoglein-2 mutations in propeptide cleavage-site causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia by impairing extracellular 1-dependent desmosomal interactions upon cellular stress. *Europace* **22**, 320–329 (2020).
26. Dieding, M. *et al.* Arrhythmogenic cardiomyopathy related DSG2 mutations affect desmosomal cadherin binding kinetics. *Sci Rep* **7**, 13791 (2017).
27. Fressart, V. *et al.* Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* **12**, 861–868 (2010).
28. A, V. *et al.* Desmosomal cadherins are decreased in explanted arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient hearts. *PLoS one* **8**, (2013).
29. Bhuiyan, Z. A. *et al.* Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study. *Circ Cardiovasc Genet* **2**, 418–427 (2009).
30. Hermida, A. *et al.* High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* **21**, 792–800 (2019).
31. Ng, K. E. *et al.* Early inflammation precedes cardiac fibrosis and heart failure in desmoglein 2 murine model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cell Tissue Res* **386**, 79–98 (2021).
32. Kant, S. *et al.* Desmoglein 2 mutation provokes skeletal muscle actin expression and accumulation at intercalated discs in murine hearts. *J Cell Sci* **132**, jcs199612 (2019).
33. Shiba, M. *et al.* Phenotypic recapitulation and correction of desmoglein-2-deficient cardiomyopathy using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Hum Mol Genet* **30**, 1384–1397 (2021).
34. autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis | European Heart Journal | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/44/3932/5098642>.
35. Vencato, S., Romanato, C., Rampazzo, A. & Calore, M. Animal Models and Molecular Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy Associated with Pathogenic Variants in Intercalated Disc Genes. *International Journal of Molecular Sciences* **25**, 6208 (2024).
36. Monda, E. *et al.* Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* S2213-1779(24)00176–8 (2024) doi:10.1016/j.jchf.2024.02.012.
37. Lota, A. S. *et al.* Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation* **146**, 1123–1134 (2022).
38. Casella, M. *et al.* Electroanatomical mapping systems and intracardiac echo integration for guided endomyocardial biopsy. *Expert Rev Med Devices* **14**, 609–619 (2017).
39. G, L. de la G., C, L. B. & M, D. Assessment of right ventricular lipomatosis by histomorphometry in control adult autopsy cases. *International journal of legal medicine* **115**, (2001).
40. Finocchiaro, G. *et al.* Electrocardiographic differentiation between ‘benign T-wave inversion’ and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* **21**, 332–338 (2019).
41. Towbin, J. A. *et al.* 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **16**, e301–e372 (2019).
42. Tanawuttiwat, T. *et al.* Electroanatomic Correlates of Depolarization Abnormalities in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* **27**, 443–452 (2016).
43. Nasir, K. *et al.* Utility of SAECG in Arrhythmogenic Right Ventricle Dysplasia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **8**, 112–120 (2003).
44. Peters, S., Trümmel, M. & Koehler, B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **5**, 1417–1421 (2008).
45. Marra, M. P. *et al.* Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **5**, 91–100 (2012).
46. Indik, J. H. *et al.* Right Ventricular Volume Analysis by Angiography in Right Ventricular Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* **28**, 995–1001 (2012).
47. Venlet, J. *et al.* RV Tissue Heterogeneity on CT. *JACC: Clinical Electrophysiology* **6**, 1073–1085 (2020).
48. Denis, A. *et al.* Diagnostic value of isoproterenol testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **7**, 590–597 (2014).
49. Quarta, G. *et al.* Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* **123**, 2701–2709 (2011).
50. Stokke, M. K. *et al.* Absence of ECG Task Force Criteria does not rule out structural changes in genotype positive ARVC patients. *International Journal of Cardiology* **317**, 152–158 (2020).
51. Delasnerie, H. *et al.* Correlations Between Endocardial Voltage Mapping, Diagnosis, and Genetics in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **190**, 113–120 (2023).



52. Graziano, F. *et al.* The 2020 “Padua Criteria” for Diagnosis and Phenotype Characterization of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Clin Med* **11**, 279 (2022).
53. Altmayer, S., Nazarian, S. & Han, Y. Left Ventricular Dysfunction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): Can We Separate ARVC From Other Arrhythmogenic Cardiomyopathies? *J Am Heart Assoc* **9**, e018866 (2020).
54. Corrado, D. & Basso, C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart* **108**, 733–743 (2022).
55. Shen, M. *et al.* Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Predicts Adverse Clinical Outcomes: A Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Study. *Sci Rep* **9**, 14235 (2019).
56. Patel, A. R. & Kramer, C. M. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* **10**, 1180–1193 (2017).
57. Hoffmayer, K. S. *et al.* Electrocardiographic comparison of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* **58**, 831–838 (2011).
58. Hoffmayer, K. S. *et al.* An electrocardiographic scoring system for distinguishing right ventricular outflow tract arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* **10**, 477–482 (2013).
59. Corrado, D., Basso, C., Rizzoli, G., Schiavon, M. & Thiene, G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* **42**, 1959–1963 (2003).
60. Petruescu, L. *et al.* Clinical course of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with end-stage heart failure and outcome after heart transplantation. *Archives of Cardiovascular Diseases* **116**, 9–17 (2023).
61. Maupain, C. *et al.* Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Without an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol* **4**, 757–768 (2018).
62. McNally, E., MacLeod, H. & Dellefave-Castillo, L. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Overview. (2023).
63. Corrado, D. *et al.* Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* **36**, 3227–3237 (2015).
64. Platonov, P. G. *et al.* Pregnancies, ventricular arrhythmias, and substrate progression in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Nordic ARVC Registry. *Europace* **22**, 1873–1879 (2020).
65. Hodes, A. R. *et al.* Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* **102**, 303–312 (2016).
66. Thiene Gaetano, Nava Andrea, Corrado Domenico, Rossi Lino, & Pennelli Natale. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *New England Journal of Medicine* **318**, 129–133 (1988).
67. Mazzanti, A. *et al.* Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *Journal of the American College of Cardiology* **68**, 2540–2550 (2016).
68. Di Marco, A., Claver, E. & Anguera, I. Impact of Cardiac Magnetic Resonance to Arrhythmic Risk Stratification in Nonischemic Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* **15**, 379–390 (2023).
69. Cadrin-Tourigny, J. *et al.* Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology* **14**, e008509 (2021).
70. Cadrin-Tourigny, J. *et al.* A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European Heart Journal* **43**, e1–e9 (2022).
71. Gandjbakhch, E. & Vischer, A. S. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the never-ending quest for a risk calculator. *Eur Heart J* **43**, 3068–3070 (2022).
72. Corrado, D. *et al.* Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* **122**, 1144–1152 (2010).
73. Gasperetti, A. *et al.* Programmed Ventricular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Study. *Circulation* **146**, 1434–1443 (2022).
74. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death | European Heart Journal | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/40/3997/6675633?login=false>.
75. Marcus, G. M. *et al.* Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* **54**, 609–615 (2009).
76. Rolland, T. *et al.* Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* **24**, 278–284 (2022).
77. Hauer, R. N. W. Prevention of Sudden Cardiac Death in Arrhythmogenic Cardiomyopathy\*. *JACC: Clinical Electrophysiology* **4**, 769–770 (2018).

78. Gandjbakhch, E. *et al.* Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* **23**, 1428–1436 (2021).
79. Orgeron, G. M. *et al.* Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Transatlantic Experience. *Journal of the American Heart Association* **7**, e008782 (2018).
80. Fontaine, G. *et al.* Electrode catheter ablation of resistant ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: experience of 13 patients with a mean follow-up of 45 months. *Eur Heart J* **10 Suppl D**, 74–81 (1989).
81. Philips, B. *et al.* Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **12**, 716–725 (2015).
82. Assis, F. R. & Tandri, H. Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* **12**, 329–343 (2020).
83. Laredo, M. *et al.* Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **17**, 41–48 (2020).
84. Gilotra, N. A. *et al.* Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail* **10**, e003819 (2017).
85. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **42**, 3599–3726 (2021).
86. Shah, A. M. *et al.* Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circ Heart Fail* **8**, 1052–1058 (2015).
87. Scheel III, P. J. *et al.* Heart transplantation strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a tertiary ARVC centre experience. *ESC Heart Failure* **9**, 1008–1017 (2022).
88. Petruescu, L. *et al.* Clinical course of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with end-stage heart failure and outcome after heart transplantation. *Arch Cardiovasc Dis* **116**, 9–17 (2023).
89. Surget, E. *et al.* Clinical Presentation and Heart Failure in Children With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **15**, e010346 (2022).
90. Li, H. S., Ligons, D. L. & Rose, N. R. Genetic complexity of autoimmune myocarditis. *Autoimmun Rev* **7**, 168–173 (2008).
91. Papatheodorou, E. *et al.* Genetic testing in consecutive cases of acute and clinically suspected myocarditis with noise in the family. *European Heart Journal* **43**, ehac544.1698 (2022).
92. Tiron, C. *et al.* Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Myocarditis. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* **15**, e003408 (2022).
93. Ader, F. *et al.* Inherited Cardiomyopathies Revealed by Clinically Suspected Myocarditis. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* **13**, e002744 (2020).
94. Poller, W. *et al.* Familial Recurrent Myocarditis Triggered by Exercise in Patients With a Truncating Variant of the Desmoplakin Gene. *J Am Heart Assoc* **9**, e015289 (2020).
95. Artico, J. *et al.* Lymphocytic Myocarditis: A Genetically Predisposed Disease? *J Am Coll Cardiol* **75**, 3098–3100 (2020).

## ANNEXES

Annexe 1 : tableau récapitulatif des variants *DSG2* de la cohorte présente à l'état hétérozygote.

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.1A>G	p.(?)	N/A	Exon 1	1	1	2	25	0	N/A	0	5	PVS1, PS1, PM2
c.2T>G	p.(Met1?)	Faux sens	Exon 1	1	0	1	28	0	N/A	9.033 e-07	5	PVS1, PS1, PM5
c.136C>T	p.(Arg46Trp)	Faux sens	Exon 3	2	0	2	23,3	10	0,634	2.736 e-06	5	PM1, PM2, PP3, PP5, BP1
c.146G>A	p.(Arg49His)	Faux sens	Exon 3	3	24	27	26,4	10	0,743	6.156 e-06	5	PM1, PM2, PP3, PP5, BP1
c.172C>G	p.(Leu58Val)	Faux sens	Exon 3	1	0	1	21	3	0,169	6.841 e-06	3	PM1, PM2, BP2
c.202A>G	p.(Asn68Asp)	Faux sens	Exon 3	1	0	1	26,6	6	0,234	0	3	PM1, PM2, BP1
c.216+2T>C	(p.?)	Site épissage	Intro n 3	0	2	2	33	10		1.59e-06	5	PVS1, PM2, PP3
c.219A>G	p.Ile73Met	Non sens	Exon 4	1	0	1	21	5	0,311	5.475 e-	3	PM1, PM2, BP1, BP4

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.358G>A	p.(Glu120Lys)	Faux sens	Exon 4	1	0	1	29,3	8	0,646	0	4	PM1,PM2,PP3, BP1
c.391G>A	p.(Ala131Thr)	Faux sens	Exon 5	2	1	3	25,5	8	0,74	6.841 e-06	4	PM1,PM2,PP3, BP1
c.405A>T	p.(Arg135Ser)	Faux sens	Exon 5	2	0	2	15	1	0,035	2.052 e-06	3	PM1, PM2, BP1,BP4
c.424C>A	p.(Pro142Thr)	Faux sens	Exon 5	1	0	1	22,7	6	0,321	9.578 e-06	3	PM1, PM2, BP1
c.425C>T	p.(Pro142Leu)	Faux sens	Exon 5	1	2	3	23,3	6	0,35	0	3	PM1, PM2, BP1
c.437G>A	p.(Arg146His)	Faux sens	Exon 5	0	2	2	23,7	4	0,731	6.841 e-06	3	PM1, PM2, BP1
c.470C>T	p.(Pro157Leu)	Faux sens	Exon 5	2	1	3	26,5	9	0,842	1.3e-05	3	PM1,PM2,PP3, BP1
c.485del	p.(Asp162Valfs*10)	framshift	Exon 5	2	0	0		10		6.841 e-07	5	PVS1,PM2
c.523+1G>A	(p.?)	Site d'épissage	Intro n 5	0	4	0	33	10		1.309 e-05	5	PVS1,PP3,PP5

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.523+1G>C	(p.?)	Site d'épissage	Intron 5	1	1	2	33	10		1.309e-05	5	PVS1,PP3,PP5
c.523+2T>C	(p.?)	Site d'épissage	Intron 5	2	1	3	33	10		1.309e-05	5	PVS1,PP3,PP5
c.523+4A>T	(p.?)	Site d'épissage	Intron 5	1	0	1	33	10		1.309e-05	3	PVS1,PP3,PP5
c.593A>G	p.(Tyr198Cys)	Faux sens	Exon 6	1	0	1	25,7	8		5.474e-06	4	PM1,PM2,PP3, BP1
c.605C>G	p.(Ser202Cys)	Faux sens	Exon 6	1	0	1	24	9	0,307	1.201e-06	3	PM1,PM2,PP3, BP1
c.621_626del	p.(Tyr207*)	Non sens	Exon 6	1	4	5		10		1.2e-06	5	PVS1,PM2,PP5
c.689_690del	p.(Glu230Glyfs*37)	framshift	Exon 6	1	0	1		10		0	5	PVS1,PM2
c.630del	p.(Phe211Serfs*3)	framshift	Intron 6	2	3	5		10		0	5	PVS1,PM2,PP5
c.690+1G>A	(p.?)	?	Intron 6	1	1	2	35	10		5.479e-06	5	PVS1,PP3,PP5
c.690+1G>T	(p.?)	?	Intron 6	3	7	10	35	10		5.479e-06	5	PVS1,PP3,PP5
c.725G>C	p.(Arg242Thr)	Faux sens	Exon 7	1	1	2	17	0	0,042	0	3	PM1, PM2, BP1,BP4

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.792T>A	p.(Asp264Glu)	Faux sens	Exon 7	2	5	7	24,1	10	0,678	6.002e-06	3	PM1, PM2, PP3, PP4, BP1
c.871A>T	p.(Thr291Ser)	Faux sens	Exon 8	1	0	1	12,61	1	0,07	0	3	PM1, PM2, BP1
c.875G>A	p.(Arg292His)	Faux sens	Exon 8	1	0	1	25	7	0,313	1.0e-04	4	PM1, PM2, BP1
c.882dup	p.(Val295Serfs*6)	Framshift	Exon 8	0	1	1	25	10		3.601e-06	5	PVS1, PP5
c.905G>A	p.(Gly302Asp)	Faux sens	Exon 8	1	0	1	23,6	3	0,179	8.209e-06	3	PM2, BP1
c.908C>T	p.(Ser303Phe)	Faux sens	Exon 8	3	0	3	24,5	7	0,434	8.209e-06	3	PM2, BP1
c.911A>T	p.(Asp304Val)	Faux sens	Exon 8	1	0	1	24,5	7	0,483	6.841e-07	3	PM2, BP1
c.918G>C	p.(Trp306Cys)	Faux sens	Exon 8	1	1	2	26,2	7	0,629	0	4	PM2, BP1
c.938_944del	p.(Ala313Glu fs*9)	Framshift	Exon 8	1	0	1		10		0	5	PVS1, PM2
c.941C>G	p.(Ser314*)	Non sens	Exon 8	1	0	1	37	10		0	5	PVS1, PM2, PP3
c.977A>T	p.(Asp326Val)	Faux sens	Exon 8	2	1	3	28,2	8	0,861	2.736e-06	4	PM2, PP3, BP1

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.991G>A	p.(Glu331Lys)	Faux sens	Exon 8	3	0	3	31	7	0,594	1.231e-05	3	PM1, PM2, BP1
c.1003A>G	p.(Thr335Ala)	Faux sens	Exon 8	1	1	2	26	5		6.0e-04	3	PM1, PM2, BP1
c.1017delA	p.(Val340*)	Non sens	Exon 9	1	0	1	25	10		6.576e-06	5	PVS1, PM2, PP5
c.1038_1040 del	p.(Lys346del)	Non sens	Exon 9	3	0	3	19	0		2.628e-05	3	PM4
c.1072G>A	p.(Ala358Thr)	Faux sens	Exon 9	1	0	1	28	7	0.289	4.105e-06	4	PM2, BP1, PP3
c.1250_1253 dup	p.(Asp419*)	Non sens	Exon 9	1	0	1		10		0	5	PVS1, PM2
c.1255G>A	p.(Asp419Asn)	Faux sens	Exon 9	2	0	2	25	9	0,794	0	4	PM2, PP3, BP1
c.1072G>A	p.(Ala358Thr)	Faux sens	Exon 9	1	0	1	28,2	7	0,289	4.105e-06	3	PM2,BP1
c.1310G>A	p.(Trp437*)	Non sens	Exon 10	1	0	1	37	10		0	5	PVS1, PM2, PP3
c.1378G>A	p.(Val460Ile)	Non sens	Exon 10	1	1	2	23,7	5	0,272	0	3	PM2, BP1
c.137G>A	c.137G>A	Faux sens	Exon 10	4	6	10	23,7	5	0,272	0	5	PM2, BP1

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.145C>T	p.(Arg49Cys)	Faux sens	Exon 10	1	1	2	24,7	8	0,771	7.952 e-06	5	PM1,PM2,PP3,PP5,BP1
c.1478A>G	p.(Asn493Ser)	Faux sens	Exon 11	2	0	2	24	8	0,546	3.078 e-05	3	PM1,PM2,PP3,BP1
c.1480G>A	p.(Asp494Asn)	Faux sens	Exon 11	3	1	4	25,6	9	0,589	8.209 e-06	3	PM1,PM2,PP3,BP1
c.1520G>A	c.1520G>A	Faux sens	Exon 11	1	1	2	24,4	8	0,641	9.577 e-06	4	PM2,PP3,BP1
c.1562A>T	p.(Asp521Val)	Faux sens	Exon 11	0	1	1	26,6	9	0,857	6.841 e-07	3	PM2,PP3,BP1
dél exon 11	p.(?)	?	Exon 11	0	3	3						
c.1667_1669 del	p.(Leu556del)	Non sens	Exon 12	1	0	1				0	3	PM2,PM4
c.17_26delins AGAAC	p.(Gly6Glu*12)	Frameshift	Exon 12	1	0	1		10		0	4	PVS1, PM2
c.1727del	p.(Gln576Arg*43)	Frameshift	Exon 12	3	2	5		10		0	4	PVS1, PM2
c.1750C>T	p.(Gln584*)	Non sens	Exon 12	1	0	1	37	10		3.601 e-06	5	PVS1,PM2,PP3,PP5
c.1801delG	p.(Glu601Lys*18)	Frameshift	Exon 12	1	2	3	17	10		7.952 e-06	5	PVS1,PP5



Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.1837G>A	p.(Ala613Thr)	Faux sens	Exon 12	1	0	1	22,7	6	0,3	1.163 e-05	3	PM2,BP1
c.1885C>T	p.(Pro629Ser)	Faux sens	Exon 13	1	1	2	23,8	7	0,332	2.942 e-05	3	PM2, BP1
c.1919_1932 del	p.(Gly640Aspfs*15)	Frameshift	Exon 13	1	0	1		10		1.026 e-05	4	PVS1,PP5
c.1959G>A	p.(Met653Ile)	Faux sens	Exon 13	1	0	1	23,2	4	0,212	0	3	PM2, BP1
c.2002 G>C	p.Val668Leu	Faux sens	Exon 14	1	0	1	20,2	6	0,019	0	3	PM2, BP1
c.2091_2095 del	p.(Gly698*)	Non sens	Exon 14	1	0	1		10		1.368 e-06	5	PVS1, PM2
c.2339C>A	p.(Ala780Glu)	Faux sens	Exon 15	1	0	1	17	5	0,408	0	3	PM2,BP1,BP4
c.2349C>A	p.(Tyr783*)	Non sens	Exon 15	1	2	3	35	10		1.368 e-06	5	PVS1,PM2,PP5
c.2410delA	p.(Thr804Leufs*4)	Frameshift	Exon 15	3	4	7		10			0	PVS1,PM2
c.2434G>A	p.(Gly812Ser)	Faux sens	Exon 15	3	1	4	24,5	7	0,465	3.147 e-05	3	PM2, BP1
c.2437T>C	p.(Cys813Arg)	Faux sens	Exon 15	1	0	1	25,8	9	0,866		4	PM2,PP3,BP1
c.2443A>C	p.(Ser815Arg)	Faux sens	Exon 15	0	1	1	26,7	9	0,76	1.59e-06	3	PM2,PP3,BP1

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.2499_2500 delinsT	p.(Lys834Argfs*3)	Frameshift	Exon 15	0	1	1		10			5	PVS1, PM2
c.2499C>A	p.(Phe833Leu)	Faux sens	Exon 15	1	2	3	24	10	0,666	0	4	PM2,PP3,BP1
c.2506C>G	p.(Leu836Val)	Faux sens	Exon 15	1	0	1	23,4	10	0,698	8.209 e-06	3	PM2,PP3,BP1
c.2519G>C	p.(Cys840Ser)	Faux sens	Exon 15	1	0	1	16,7	7	0,641	0	4	PM2, BP1
c.2551del	p.(Ile851Leufs*13)	Frameshift		1	0	1	32	10		2.326 e-05	5	PVS1,PP5
c.2649_2651 del	p.(Ser884del)	Non sens	Exon 15	1	0	1	8	0		4.788 e-06	3	PM4,BS2
c.2944G>A	p.(Glu982Lys)	Faux sens	Exon 15	1	0	1	18	1			3	PM2,BP1
c.2955del	p.(Val986Trpfs*6)	Frameshift	Exon 15	1	0	1		10		2.602 e-05	5	PVS1,PP5
c.3039C>A	p.(Tyr1013*)	Non sens	Exon 15	1	0	1	29	10		1.163 e-05	4	PM4
c.3059_3062 del	p.(Glu1020Alafs*18)	Frameshift	Exon 15	2	0	2	29	10		2.463 e-05	5	PVS1,PP5,BS2
c.1880-2A>G	c.1880-2A>G	?	Intron 11	1	0	1	33	10		4.789 e-06	4	PVS1,PP3,PP5

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variant	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	Classification ACMG	
c.4110del	c.4110del	Frameshift	?								3	
c.82-?_c.1014+?del	(p.?)	?									5	

Annexe 2 : tableau récapitulatif des variants *DSG2* de la cohorte présente à l'état homozygote.

Changement nucléotide	Changement protéique	Type de variants	Site	Nb cas index	Nb apparentés	Nb total	CADD	MAPA	REVEL	EXAC MAF	ACMG classification	
c.216+2T>C	(p.?)	site épissage	Inton 3	1	0	1	33	10		1.59e-06	5	PVS1, PM2, PP3
c.889G>A	p.(Asp297Asn)	Faux sens	Exon 8	1	0	1	25,2	9	0,554	3.42e-06	4	PM2,PP3,BP1
c.1003A>G	p.(Thr335Ala)	Faux sens	Exon 8	2	0	2	26	5		6.0e-04	3	PM1, PM2, BP1
c.1478A>G	p.(Asn493Ser)	Faux sens	Exon 11	3	0	3	24	8	0,546	3.078e-05	3	PM1,PM2,PP3,BP1
c.1480G>A	p.(Asp494Asn)	Faux sens	Exon 11	1	0	1	25,6	9	0,589	8.209e-06	3	PM1,PM2,PP3,BP1
dél exon 11	p.(?)	?	Exon 11	1	0	1						
c.2349C>A	p.(Tyr783*)	Non sens	Exon 15	1	0	1	35	10		1.368e-06	5	PVS1,PM2,PP5
c.2410delA	p.(Thr804Leufs*4)	Frameshift	Exon 15	1	1	2		10			0	PVS1,PM2
c.2499_2500delinsT	p.(Lys834Argfs*3)	Frameshift	Exon 15	2	0	1		10			5	PVS1, PM2
c.3059_3062del	p.(Glu1020Alafs*18)	Frameshift	Exon 15	1	0	1	29	10		2.463e-05	5	PVS1,PP5,BS2
c.3061_3062delAG	p.(Ser1021Leufs*16)	Frameshift	Exon 15	1	0	1	32	10		2.052e-06	5	PVS1,PM2
c.3129T>G	p.(Asn1043Lys)	Faux sens	Exon 15	1	0	1	12	2	0,246	1.59e-06	3	PM2,BP1,BP4
c523+1GA	épissage homozygote										5	

Annexe 3 : Classifications de Richards et *al*, 2015.

<b>Données épidémiologiques</b>	
<i>Fréquence allélique dans les populations contrôles (GnomAD, BRAVO, ALFA)</i>	
<b>BAG1</b>	Fréquence allélique > 5% (= suffit pour le caractère bénin)
<b>BS1</b>	Fréquence allélique trop importante par rapport à la fréquence de la pathologie
<b>PM2</b>	Absent des bases de données en population contrôlée
<i>Données de fréquence des variants chez les patients (ClinVar, HGMD...)</i>	
<b>PS4</b>	Prévalence du variant chez les individus significativement supérieurs aux contrôles (OR > 3)
<b>Données cliniques</b>	
<b>PP4</b>	Phénotype ou histoire familiale spécifique en faveur de la pathologie associée au gène comprenant le variant.
<b>Co occurrence de variants</b>	
<b>PM3</b>	Pour une pathologie à transmission autosomique récessive, un variant observé en trans avec un variant pathogène sur le même gène
<b>Données de ségrégation</b>	
<b>PS2 à PM6</b>	Variant de novo chez un patient sans antécédents familiales
<b>PP1</b>	Variant co ségrégant avec la pathologie chez plusieurs membres de la même famille et/ou dans plusieurs familles.
<b>BS2</b>	Variant observé chez un individu sain pour une maladie récessive, dominante, récessive liée à l'X avec une pénétrance complète attendue à un âge précoce.
<b>BS4</b>	Variant ne ségrégant pas avec la pathologie chez les apparentés atteints.
<b>Données prédictives et computationnelles</b>	
<i>Variant avec effet nul prédit</i>	
<b>PVS1</b>	Variant ayant un effet nul prédit (non-sens, Framshift, site canonique d'épissage, codon d'initiation de la traduction, délétion d'un ou plusieurs exons hors phases, déplétion exons en phase mais emportant le domaine fonctionnel) dans un gène où la perte de fonction est un mécanisme pathogène connu...
<i>Variant affectant la longueur de la protéine</i>	
<b>PM4</b>	Variant affectant la longueur de la protéine.
<b>BP3</b>	Variant affectant la longueur de la protéine, si l'altération est en phase dans une région répétée sans fonction connue.
<i>Type et contexte du variant</i>	
<b>PP2</b>	Variant faux sens dans un gène avec un faible taux de variant faux sens bénin et dans lequel les variants faux sens sont un mécanisme fréquemment responsable de pathologie.
<b>BP1</b>	Variant faux sens dans un gène où seuls les variants tronquant sont décrits comme associés à la pathologie.
<b>BP7</b>	Variant synonyme sans impact prédit sur l'épissage ET pour lequel la séquence nucléotidique n'est pas très conservée chez les vertébrés.
<i>Localisation du variant</i>	
<b>PS1</b>	Variant à l'origine du même changement d'AA qu'un variant pathogène connu (sauf si le nouveau variant à un effet possible sur le site d'épissage).
<b>PM5</b>	Variant à l'origine d'un changement d'AA différent à la même position qu'aux faux sens pathogène connu.
<b>PM1</b>	Variant non tronquant situé sur un hot spot mutationnel et/ou un domaine fonctionnel critique bien établi exempt de variant bénin.
<i>Prédiction de bio informatiques</i>	
<b>PP3</b>	Effet d'un variant prédit délétère par l'ensemble des logiciels de prédilection de pathogénicités interrogés.
<b>BP4</b>	Effet d'un variant prédit bénin par l'ensemble des logiciels de prédilection de pathogénicités interrogés.
<b>Données fonctionnelles</b>	
<b>PS3</b>	Études fonctionnelles <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> bien établis montrant un impact délétère du variant sur le gène ou son produit.
<b>BS3</b>	Études fonctionnelles <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> bien établis montrant un impact non délétère du variant.

---

**DESCRIPTION PHENOTYPIQUE, HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA  
CARDIOMYOPATHIE ARYTHMOGENE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE VARIANTS DSG2 :  
DONNEES DE LA COHORTE FRANCAISE CARDIOGEN.**

---

**Contexte :** L'histoire clinique et les facteurs pronostiques de cardiomyopathie arythmogène chez les patients porteurs d'un variant *DSG2* sont mal connus. Les recommandations européennes actuelles sont encore basées majoritairement sur le phénotype de CAVD classique droit que ce soit pour le diagnostic ou la thérapeutique.

**Objectif :** Description phénotypique et de l'histoire clinique chez les patients porteurs d'un variant *DSG2* de classe 3,4 ou 5 avec identification des facteurs de risques associées aux événements cardiaques majeurs, rythmiques et hémodynamiques.

**Méthode :** Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique nationale sur une cohorte de 214 patients porteurs d'un variant *DSG2* en classe 3,4 ou 5 entre 1970 et 2024, afin de rechercher la survenue d'évènement clinique majeur rythmique et d'insuffisance cardiaque terminale.

**Résultats :** Sur le plan phénotypique, 35% était porteur de CAVD, 33% de CA biventriculaire, 6% de CAVG et 16% de CMD. L'âge médian du diagnostic était de 35 ans avec une prédominance masculine dans 60% des cas. Moins de 50 % des patients avaient un diagnostic au moins possible de CAVD selon TFC 2010. Sur une durée de suivi médiane de 5 ans, on retrouvait 27 patients qui ont présenté le critère d'IC terminale composite (décès par IC, inscription sur liste, transplantation cardiaque, nécessité d'une assistance) à un âge médian de 51 ans. 12% des patients développés de l'IC sévère à 10 ans du diagnostic. La présence d'une dysfonction VG < 50% au diagnostic augmenté de 5 fois le risque d'évolution vers l'IC terminale, de même que la présence de TV soutenue. La classe ACMG, le type de variant et le sexe n'influencent pas l'évolution vers l'IC terminale. Sur le plan rythmique, 58 patients ont présenté le critère composite (TV soutenues, mort subite, thérapie appropriée du DAI) à un âge médian de 37,5 ans. 20 % des patients présentaient le critère rythmique à 10 ans du diagnostic. La présence d'un critère morphologique majeur multiplié par 3 le risque rythmique, celle d'une onde epsilon par 4. La fonction VG, rehaussement tardif VG, la classification ACMG, le statut zygotique, le type de variant et le sexe n'influençaient pas le risque.

**Conclusion :** L'insuffisance cardiaque est fréquente et d'évolution longue de cette population devant faire poser la question d'une prise en charge génotype dépendant. Les troubles du rythme sont également fréquents avec une approche du risque rythmique en prévention primaire probablement erronée.

---

PHENOTYPIC DESCRIPTION, NATURAL HISTORY AND PROGNOSTIC FACTORS OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH DSG2 VARIANTS: DATA FROM THE FRENCH CARDIOGEN COHORT.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** cardiomyopathie arythmogène, *DSG2*, insuffisance cardiaque

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de Santé de Toulouse  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Directrice de thèse :** Pr Estelle GANDJBAKHCH