

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 60

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Atteintes ventriculaires droites liées aux laminopathies : prévalence
et pronostic dans une cohorte de 138 patients

Présentée et soutenue publiquement
le 11 juin 2015

Par

Guillaume DURAND-VIEL
Né le 21 janvier 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Karim Wahbi

Jury :

M. Le Professeur Denis Duboc Président

M. Le Professeur Bruno Eymard

M. Le Professeur Philippe Charron

Mme Le Docteur Gisèle Bonne

M. Le Docteur Pascal Laforêt



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Merci à mon directeur de thèse, le **Dr Karim Wahbi**, qui m'a soutenu et conseillé tout au long de ce travail.

Merci au **Pr Denis Duboc** de m'avoir proposé ce sujet de recherche et d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Merci au **Pr Bruno Eymard**, au **Pr Philippe Charron**, au **Dr Gisèle Bonne** et au **Dr Pascal Laforet** d'avoir été disponibles et d'avoir accepté de participer à ce jury.

Merci à l'équipe de l'institut de myologie, notamment le **Dr Rabah Ben Yaou** et **Khadija Chikhaoui** qui se sont montrés disponibles et ont beaucoup contribué au recueil des données.

Merci à ma femme **Marion Durand-Viel** pour son soutien quotidien et pour sa relecture critique et constructive.

Merci à ma fille **Héloïse** d'avoir illustré les brouillons de ma thèse.

Merci à tous les médecins qui m'ont formé à la cardiologie et plus globalement à la médecine depuis mes débuts.

Merci à ma famille et à mes amis de m'avoir aidé dans ces longues études.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
1. INTRODUCTION.....	5
1.1. Les laminopathies.....	5
1.1.1. Historique.....	5
1.1.2. Physiopathologie.....	5
1.1.3. Epidémiologie.....	6
1.1.3.1. Prévalence dans les cardiomyopathies dilatées.....	6
1.1.3.2. Pénétrance de l'atteinte cardiaque.....	7
1.1.4. Phénotype cardiaque : atteintes myocardiques et électriques.....	8
1.1.4.1. Atteintes myocardiques.....	8
1.1.4.2. Atteintes électriques.....	9
1.1.5. Pronostic.....	12
1.1.6. Traitements.....	13
1.1.6.1. Prévention de la mort subite.....	13
1.1.6.2. Traitement de l'insuffisance cardiaque.....	13
1.1.6.3. Traitements spécifiques.....	14
1.2. Les pathologies ventriculaires droites.....	15
1.2.1. Modalités d'étude du cœur droit en imagerie.....	15
1.2.2. Fonction ventriculaire droite : un marqueur pronostique majeur de nombreuses cardiopathies.....	15
1.2.2.1. Cardiomyopathies dilatées ou cardiopathies ischémiques.....	15
1.2.2.2. Autres cardiopathies gauches.....	16
1.2.3. Les cardiomyopathies ventriculaires droites.....	18
2. OBJECTIFS.....	19
3. MATERIEL ET METHODES.....	20
3.1. Conception de l'étude.....	20
3.2. Classification des patients en fonction de la présence d'une atteinte ventriculaire droite et/ou gauche.....	21
3.3. Analyse statistique.....	22

4. RESULTATS.....	22
4.1. Population totale : évaluation initiale.....	22
4.2. Population totale : évolution lors du suivi.....	24
4.3. Atteinte ventriculaire droite.....	25
4.3.1. Prévalence.....	25
4.3.2. Evolution des patients avec atteinte ventriculaire droite.....	26
4.4. Comparaison des patients avec et sans atteinte ventriculaire droite.....	27
4.5. Dysfonction ventriculaire droite isolée.....	30
4.5.1. Caractéristiques des patients.....	30
4.5.2. Evolution lors du suivi.....	31
4.5.3. Phénotype compatible avec une dysplasie arythmogène ventriculaire droite.....	32
5. DISCUSSION.....	34
5.1. Prévalence d'une atteinte ventriculaire droite dans les laminopathies.....	34
5.2. Atteinte ventriculaire droite et pronostic dans les laminopathies.....	35
5.3. Cardiomyopathies ventriculaires droites, DVDA et laminopathies.....	36
5.4. Atteinte ventriculaire droite isolée : une cause d'errance diagnostique et une prise en charge complexe.....	36
5.5. Causes de la dysfonction ventriculaire droite.....	37
5.6. Limites de l'étude.....	38
6. CONCLUSION.....	40
BIBLIOGRAPHIE.....	41

1. INTRODUCTION

1.1 Les laminopathies

1.1.1 Historique

Les lamines sont des protéines connues depuis le début des années 1980, présentes chez tous les êtres vivants eucaryotes et très conservées au cours de l'évolution. Le gène *LMNA* codant chez l'homme pour les lamines A et C a été séquencé en 1993. En 1999, on a montré l'association de mutations dans le gène *LMNA* et de maladies musculaires squelettiques et cardiaques lors de l'étude génétique d'une famille de patients dans laquelle on retrouvait de nombreuses cardiomyopathies dilatées, morts subites et troubles conductifs¹, ainsi que lors de l'étude d'une grande famille française atteinte de dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss (EDMD).² Depuis cette date, plusieurs autres phénotypes liés à des atteintes de ce gène ont été identifiés, dont la dystrophie musculaire des ceintures type 1B (LGMD1B), la lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan (PFLD), la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2), la dysplasie mandibuloacrale et plus rarement le syndrome d'Hutchinson-Gilford ou la dermatopathie restrictive létale.

1.1.2 Physiopathologie

Les laminopathies sont dues à des mutations sur le gène *LMNA*, situé sur le chromosome 1, codant pour les lamines A et C. Les lamines sont des protéines ubiquitaires, formant un réseau entre la membrane interne nucléaire des cellules et la chromatine. Leur rôle précis reste incertain, mais il est établi qu'elles interagissent avec la chromatine en régulant l'expression de gènes et avec l'Emerine située sur la membrane nucléaire interne³ ; des

mutations sur le gène des lamines entraînent une désorganisation de l'enveloppe nucléaire avec déformation du noyau et hernies de l'enveloppe nucléaire.⁴ Il est probable que les anomalies retrouvées dans les laminopathies soient dues à un défaut de translocation nucléaire du facteur de transcription MLK-1, impliqué dans l'activation des gènes mécanosensitifs.⁵ Les laminopathies peuvent s'exprimer au niveau d'un ou plusieurs tissus : musculaire squelettique, cardiaque, nerveux ou du tissu adipeux ; l'atteinte dépendrait des interactions protéiques perturbées par la modification de la structure tridimensionnelle de la lamine.⁶ Les atteintes cardiaques sont caractérisées histologiquement par une altération de la membrane nucléaire des myocytes avec formation de blebs, déhiscences et pores nucléaires⁷, une fibrose myocardique diffuse ainsi qu'une fibrosclérose et une dégénérescence fibrolipidique de la jonction auriculoventriculaire.⁸ Certains cas ont même été décrits de fibrolipomatose similaire à l'atteinte de la dysplasie arythmogène ventriculaire droite.⁹ Le mode de transmission des formes cardiaques est autosomique dominant dans la plupart des cas.

1.1.3 Epidémiologie

1.1.3.1 Prévalence dans les cardiomyopathies dilatées

Les laminopathies sont des maladies génétiques. Leur prévalence exacte dans la population générale n'est pas connue. Différentes études ont recherché chez des patients porteurs de cardiomyopathie dilatée la prévalence des mutations dans le gène LMNA. Leurs principaux résultats sont résumés dans le tableau 1. Chez les patients présentant une cardiomyopathie dilatée (CMD), la prévalence variait de 5% à 7% selon les études.^{8,10-12} Chez les patients porteurs de CMD dans un contexte familial, la prévalence variait de 7,5%

à 28% selon les études.^{10,11,12} La prévalence chez les patients associant une CMD avec des troubles conductifs variait de 33% à 45% selon les études.^{1,8}

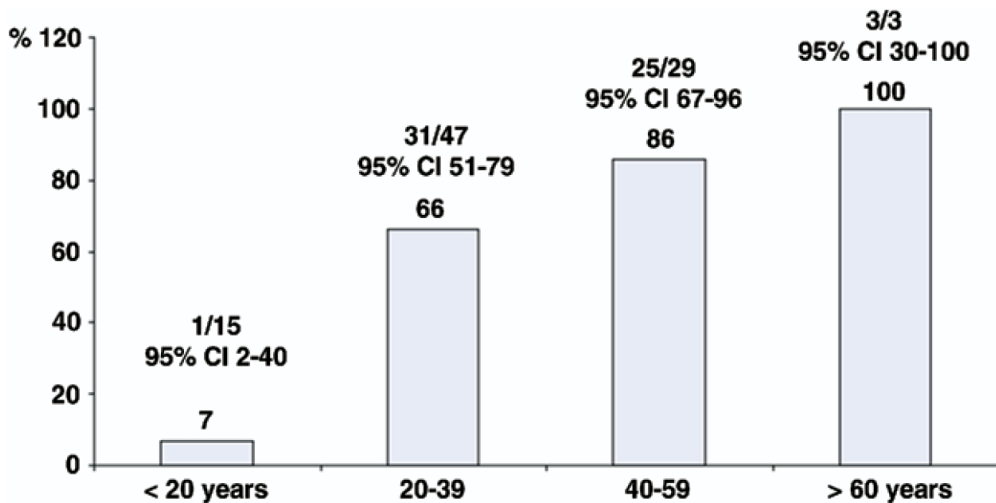
Tableau 1 : Prévalence des laminopathies selon la présentation clinique

Etude	Population étudiée	Nombre de patients	Prévalence de mutations <i>LMNA</i>
Karkkaïnen et al. , Eur H J 2004 ¹⁰	CMD	90	7%
	CMD familiales	18	28%
Taylor et al. , JACC 2003 ¹¹	CMD familiales	105	8%
Arbustini et al. , JACC 2002 ⁸	CMD	73	6%
	CMD avec BAV _{≥ 1}	15	33%
Fatkin et al. , NEJM 1999 ¹	CMD familiales avec troubles conductifs	85	45%
Parks et al. , Am Heart J 2008 ¹²	CMD	324	5.9%
	CMD familiales	187	7.5%
Karkkaïnen et al. , Heart 2006 ¹³	Patients transplantés pour CMD idiopathique	66	9%

1.1.3.2 Pénétrance de l'atteinte cardiaque

La pénétrance de la maladie cardiaque chez les individus portant la mutation est variable selon les séries, et liée à l'âge des patients. On retrouvait une pénétrance globale de l'atteinte cardiaque variant de 57%¹⁴ à 64%¹⁵ selon les études, très élevée chez les sujets âgés de plus de 35 ans (entre 88%¹⁴ et 100%^{10, 15}, voir figure 1).

Figure 1 : Pénétrance de l'atteinte cardiaque selon l'âge chez les patients porteurs de mutations *LMNA* (d'après Pasotti et al.¹⁴)



1.1.4 Phénotype cardiaque : atteintes myocardiques et électriques

Les atteintes cardiaques des laminopathies se caractérisent par une cardiomyopathie associant dysfonction et/ou dilatation ventriculaire, troubles conductifs et troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire. Il est à noter que la plupart des décès chez les porteurs de mutations *LMNA* étaient d'origine cardiaque dans les études.¹

1.1.4.1 Atteintes myocardiques

L'atteinte de la contractilité myocardique est associée à une fibrose myocardique progressive, que l'on retrouve très précocement en histologie, y compris chez des patients asymptomatiques ayant une échocardiographie normale.⁹ Elle évolue vers une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée qui apparaît avec l'âge (prévalence allant de 10% à 30 ans à 64% après 50 ans⁷), à type de CMD, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque terminale nécessitant transplantation cardiaque. Dans la méta-analyse de van Berlo et al. de 2005 regroupant 299 patients porteurs de mutations *LMNA* avec atteinte musculaire

et/ou cardiaque, on retrouvait une fraction de raccourcissement moyenne à 28%, avec une dysfonction systolique chez 93 (31%) de ces patients ; on retrouvait un peu moins fréquemment une augmentation du volume du ventricule gauche : diamètre télédiastolique moyen à 52mm avec dilatation ventriculaire gauche chez 77 (26%) patients.⁷ On notait dans la série de Taylor et al. une dilatation ventriculaire gauche plus modérée que dans les autres cas de CMD, à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) égale.¹¹

L'atteinte myocardique peut être caractérisée par un autre phénotype : plusieurs cas de cardiomyopathies ventriculaires droites en rapport avec des laminopathies ont été rapportés avec des tableaux cliniques proches de ceux observés dans les dysplasies arythmogènes du ventricule droit en rapport avec des mutations de gènes codant pour des protéines desmosomales, sur le plan rythmologique, radiologique et histologique.^{9, 16}

D'autres anomalies beaucoup plus rares ont été rapportées, notamment un cas de cardiomyopathie restrictive¹⁷, un cas d'hypoplasie de l'aorte tubulaire, thoracique et abdominale¹⁸ ou un cas d'anévrisme apical isolé du ventricule gauche.¹⁹

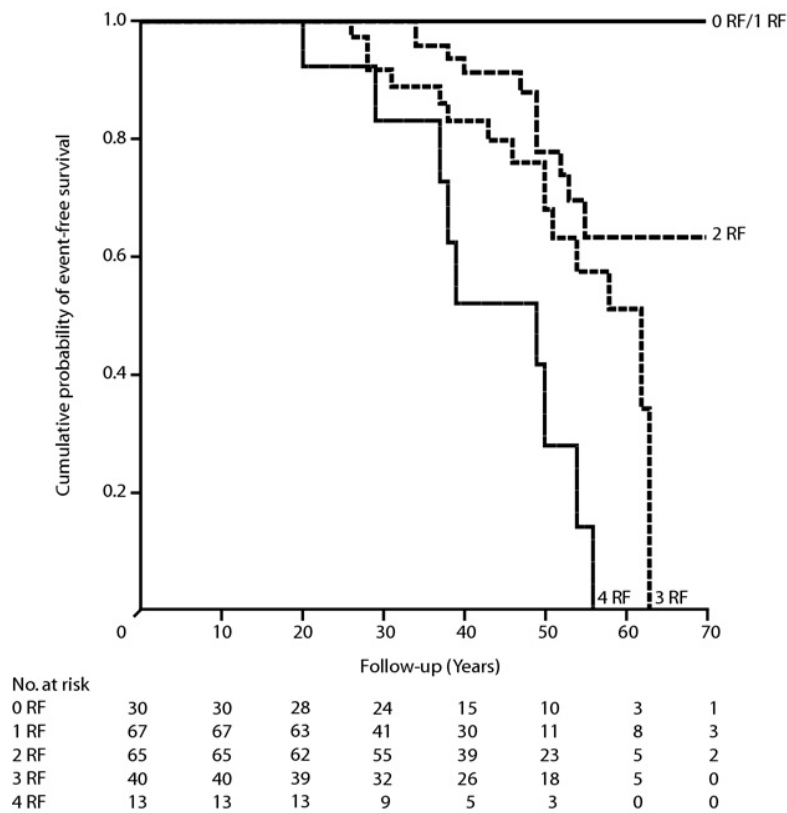
1.1.4.2 Atteinte électrique

Les troubles conductifs sont également fréquents : blocs auriculo-ventriculaires (BAV), dysfonction sinusale et blocs intraventriculaires. Ils apparaissent précocement, en moyenne 7 ans avant l'apparition d'une dysfonction myocardique²¹, et peuvent évoluer vers des BAV de haut degré ou des dysfonctions sinusales sévères, nécessitant l'implantation d'un pacemaker.²¹

Les troubles du rythme supraventriculaire apparaissent également précocement, le plus souvent avant le stade de dysfonction systolique ventriculaire gauche, à type de fibrillation atriale ou de flutter. Le risque thromboembolique a été identifié comme particulièrement élevé chez ces patients dans une étude comparant une cohorte de CMD porteurs de mutations *LMNA* et une cohorte de CMD d'autre origine ; après ajustement sur les facteurs confondants, y compris la fibrillation atriale et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), les patients porteurs de mutations *LMNA* avaient un sur-risque de complications thromboemboliques (HR = 4.8 ; 95% IC : 2.2-10.6 ; p<0,05).²³

Les troubles du rythme ventriculaire ont été estimés comme potentiellement responsables de 40 à 50% des décès des patients ayant une laminopathie, qu'elle soit associée à une atteinte musculaire ou non, dans la méta-analyse de van Berlo de 2005.⁷ Plusieurs études ont cherché à identifier des facteurs pronostiques prédictifs de mort subite chez ces patients. Dans une cohorte européenne de 269 patients, 4 facteurs de risque indépendants associés à la survenue de troubles du rythme ventriculaires sévères ont été identifiés : FEVG<45%, sexe masculin, tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) au Holter ECG et le type de mutation (mutations faux sens ou autres mutations) (Figure 2).²³ La méta-analyse de van Berlo et al. a révélé que la pose d'un pacemaker ne protégeait pas de la survenue d'une mort subite tous les patients : 50% des décès étaient des morts subites chez les porteurs de pacemaker et 43% chez les patients non appareillés.⁷

Figure 2 : Courbes actuarielles de survie sans arythmie ventriculaire maligne selon le nombre de facteurs de risque parmi (1) sexe masculin, (2) FEVG<45% ou (3) TVNS et (4) mutation autre que faux sens (d'après van Rijnsingen et al.²³)

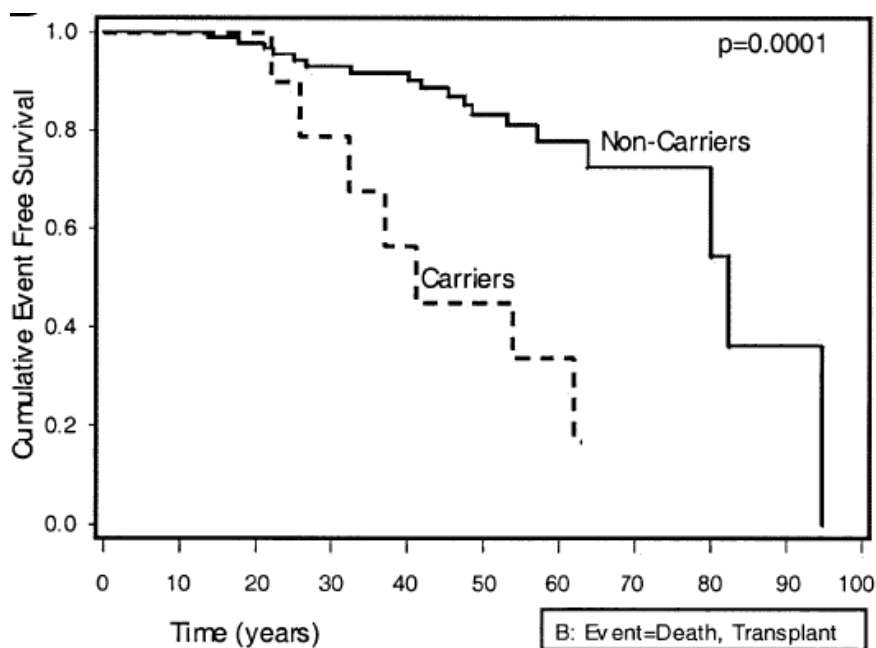


Dans une autre étude suédoise incluant 41 patients, la durée de l'intervalle PR était le meilleur facteur prédictif d'arythmies ventriculaires.²⁴ Dans l'étude de Pasotti et al., les facteurs prédictifs de décès ou de mort subite étaient une classe NYHA ou IV, la pratique de sports de compétition ou la présence de mutations sur le site d'épissage.¹⁴ Une étude échographique incluant 33 patients porteurs de mutations *LMNA* a montré que le facteur prédictif le plus robuste de troubles du rythme ventriculaire en échocardiographie était la dispersion mécanique analysée en strain.²⁹

1.1.5 Pronostic

Le pronostic des cardiomyopathies a été identifié comme plus péjoratif que celui d'autres cardiomyopathies dilatées : dans l'étude de Taylor et al. (2003) incluant 269 porteurs de cardiomyopathies dilatées familiales ou sporadiques, la survie sans évènement cardiovasculaire majeur à 45 ans était de 31% chez les porteurs de mutations LMNA contre 71% chez les autres patients (figure 3). Il existait un sur-risque de décès cardiovasculaire ou de transplantation cardiaque avec un odds ratio à 3.4.¹¹ Il est donc important d'identifier ces patients pour leur proposer une surveillance plus rapprochée et des traitements adaptés.

Figure 3 : Courbes actuarielles de survie sans décès cardiovasculaire ou transplantation chez les porteurs de CMD avec ou sans mutation LMNA (d'après Taylor et al.¹¹)



1.1.6 Traitements

1.1.6.1 Prévention de la mort subite

Plusieurs études ont souligné l'incidence élevée de la mort subite chez les patients atteints de cardiomyopathie^{1,10,11} y compris chez les patients implantés d'un pacemaker.⁷

Une étude pilote a montré que l'implantation systématique d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en cas d'indication à un pacemaker pour des troubles conductifs sévères (HV>70ms et/ou BAV complet et/ou dysfonction sinusale sévère) permet potentiellement de prévenir un nombre élevé de morts subites : sur un suivi médian de 34 mois, 8 patients (42%) implantés sur ces critères ont reçu un choc électrique interne approprié.²⁶

Une autre étude incluant 47 patients avec troubles conductifs, définis par une dysfonction sinusale, un BAV de haut degré ou l'association d'un espace PR>240ms avec soit (1) un bloc de branche gauche, soit (2) des TVNS. Sur un suivi de 62 mois, 11 patients (52%) ont reçu un choc électrique interne approprié.²⁷ On note que ces taux étaient très supérieurs à ceux observés dans d'autres pathologies, y compris en prévention secondaire.

1.1.6.2 Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le traitement de l'insuffisance cardiaque n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients atteints de cardiomyopathie. Par analogie aux autres formes de cardiomyopathie dilatée, les patients sont traités par bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et le cas échéant anti-aldostérone selon les recommandations actuelles de l'insuffisance cardiaque.³¹

1.1.6.3 Traitements spécifiques

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique de la maladie testé et validé chez l'homme. Des thérapies ciblées telles que le selumetinib, un inhibiteur des tyrosines kinases²⁹, ou des inhibiteurs des MAP kinases ERK et JNK³⁰ ont montré une amélioration de la fonction myocardique et une réduction de la fibrose dans des modèles murins de cardiomyopathies.

1.2. Les pathologies ventriculaires droites

1.2.1 Modalités d'étude du cœur droit en imagerie

Le ventricule droit, par sa forme particulière en croissant, est l'une des structures cardiaques les plus difficiles à étudier précisément. De nombreuses techniques ont été utilisées pour analyser la fonction ventriculaire droite en imagerie : initialement l'angiographie ventriculaire droite, la scintigraphie isotopique, actuellement peu utilisées en pratique courante. L'examen de référence est désormais l'IRM myocardique pour l'étude des volumes et de la fonction systolique ventriculaire droite. Cet examen n'étant pas réalisé en routine, l'échocardiographie est l'examen le plus fréquemment utilisé pour dépister une dysfonction ventriculaire droite. La fonction systolique peut être évaluée par la fraction de raccourcissement de surface, par l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) ou par l'onde S annulaire tricuspide (Sa) en doppler tissulaire³², qui évaluent la fonction longitudinale du ventricule droit, avec une bonne corrélation avec la FEVD isotopique.³²⁻³³

1.2.2 Fonction ventriculaire droite : un marqueur pronostique majeur de nombreuses cardiopathies

1.2.2.1 Cardiomyopathies dilatées ou cardiopathies ischémiques

De nombreuses études ont évalué le pronostic lié à une dysfonction ventriculaire droite (VD) chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche sur CMD ou sur cardiopathie ischémique. L'existence d'une dysfonction ventriculaire droite était associée à une surmortalité (cf. tableau 2). Selon les études, le seuil retenu pour les différents indices n'est pas toujours le même ; chez ces patients, une onde Sa < 7.3 cm/s est un facteur

prédictif indépendant de décès cardiovasculaire.³⁴ Une onde Sa<10.8cm/s est un facteur prédictif indépendant d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès.³⁵⁻³⁶ De même, un TAPSE<14mm est un facteur prédictif indépendant de décès ou de transplantation en urgence.³³

1.2.2.2 Autres cardiopathies gauches

Le rôle pronostique de la fonction ventriculaire droite est retrouvé dans presque toutes les cardiopathies gauches (cf. tableau 2) : dans la cardiomyopathie hypertrophique, un TAPSE<16mm est un facteur prédictif indépendant de décès ou de transplantation.³⁷ Dans les myocardites, une diminution du raccourcissement du ventricule droit est un facteur prédictif indépendant de décès ou de transplantation.³⁸ Chez les patients subissant une chirurgie valvulaire mitrale, une dysfonction ventriculaire droite angiographique préopératoire est associée à une importante surmortalité périopératoire et à long terme.³⁹ Chez les patients ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle, un TAPSE<14mm est un facteur prédictif de mortalité ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.³⁹

Tableau 2 : Etudes évaluant la valeur pronostique d'une dysfonction VD dans différentes cardiopathies

Etude	Imagerie	Indice	Critères d'inclusion	Effectif	Critère de jugement
Meluzin et al. <i>J Am Soc Echocardiogr 2005</i> ³⁶	Echographie	Sa < 10.8cm/s	FEVG<40%	140	Hospitalisation ou décès
Dini et al. <i>Am Heart J 2007</i> ⁴⁰	Echographie	TAPSE < 14mm	FEVG<45% CMD ou cardiopathie ischémique avec IM grade ≥3	356	Hospitalisation ou décès
Juillière et al. <i>Eur Heart J 1997</i> ⁴¹	Angiographie	FEVD<20%	CMD à coronaires saines	62	Décès ou transplantation
Karatasakis et al. <i>Am J Cardiol 1998</i> ⁴²	Echographie	Raccourcissement VD < 1.25cm	FEVG<30% et NYHA≥III	40	Mortalité
Ghio et al. <i>Am J Cardiol 2000</i> ³³	Echographie	TAPSE < 14mm	FEVG<30% CMD ou cardiopathie ischémique	140	Décès ou transplantation
Ghio et al. <i>J Am Coll Cardiol 2001</i> ⁴³	Angiographie	FEVD<35%	FEVG<35% CMD ou cardiopathie ischémique	377	Mortalité
Bistola et al. <i>Am J Cardiol 2010</i> ³⁴	Echographie	Sa < 7.3 cm/s	FEVG<35% CMD ou cardiopathie ischémique	102	Mortalité cardiovasculaire
Finocchiaro et al. <i>Am J Cardiol 2014</i> ³⁷	Echographie	TAPSE < 16mm	CMH	324	Décès ou transplantation
Meluzin et al. <i>Int J Cardiol 2005</i> ³⁵	Echographie	Sa < 10.8cm/s	NYHA≥III sur CMD ou cardiopathie ischémique	177	Hospitalisation ou décès
Gulati et al. <i>Circulation 2013</i> ⁴⁴	IRM	FEVD<45%	CMD à coronaires saines	250	Décès ou transplantation
Mendes et al. <i>Am Heart J 1994</i> ³⁸	Echographie	Raccourcissement VD < 1.7cm	Myocardites	23	Décès ou transplantation
Meyer et al. <i>Circulation 2010</i> ⁴⁵	Ventriculographie isotopique	FEVD<20%	FEVG<35%	2008	Mortalité
De Groote et al. <i>J Am Coll Cardiol 2010</i> ⁴⁶	Ventriculographie isotopique	FEVD<25%	Insuffisance cardiaque	205	Mortalité
Gavazzi et al. <i>J Heart Lung Transplant 1997</i> ⁴⁷	Cathétérisme + thermodilution	FEVD<24%	Bilan pré-transplantation cardiaque	142	Mortalité

1.2.3 Cardiomyopathies ventriculaires droites

Il existe des cardiomyopathies touchant électivement le ventricule droit ; la principale est la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DVDA), caractérisée par un remplacement des cellules musculaires ventriculaires droites par du tissu graisseux et de la fibrose.⁴⁸ Celle-ci expose à un risque élevé de mort subite par troubles du rythme ventriculaire.

Des critères diagnostiques ont été définis en 1994 et actualisés en 2010 par un groupe de travail international (Task Force)⁴⁹, et comprennent l'association de plusieurs anomalies : dysfonction ventriculaire droite globale ou segmentaire, altération du tissu myocardique ventriculaire droit, anomalies de repolarisation à l'ECG, arythmies et antécédents familiaux. Elle peut évoluer vers une dilatation et une dysfonction ventriculaire droite. Elle est d'origine génétique, généralement liée à des mutations de protéines desmosomales, de transmission autosomique dominante dans la plupart des cas. La pénétrance est incomplète avec une importante variabilité d'expression pour une même mutation. Certains patients ayant une dysplasie arythmogène du ventricule droite peuvent présenter une atteinte ventriculaire gauche (jusqu'à 52% selon les séries)^{50,51}, pouvant parfois être au premier plan.⁵²

Plusieurs cas de DVDA répondant aux critères diagnostiques de la Task Force de 2010 ont été rapportés à des mutations du gène *LMNA*¹⁶. Dans une série de 108 patients non apparentés ayant une forte suspicion de DVDA (diagnostic certain ou tableau « borderline » selon ces critères), des mutations dans le gène *LMNA* ont été identifiées chez 4 patients soit 4% des cas.

2. OBJECTIFS

L'objectif de notre travail était d'une part de décrire la prévalence et les caractéristiques cliniques d'une atteinte ventriculaire droite chez les patients atteints d'une laminopathie, d'identifier les facteurs cliniques et/ou génétiques associés à cette atteinte, d'en évaluer le retentissement sur le pronostic et de décrire des formes cliniques caractérisées par une atteinte ventriculaire droite exclusive.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant la cohorte des patients porteurs de mutation *LMNA* consécutivement pris en charge dans trois centres de référence d'Ile-de-France (Service de Cardiologie de l'hôpital Cochin, Institut de myologie de la Pitié Salpêtrière, Service d'Endocrinologie de l'hôpital Saint-Antoine) entre le 01/12/1976 et le 01/03/2015.

Nous avons saisi dans un CRF électronique des données recueillies à partir des dossiers des patients relatives à :

- leurs caractéristiques démographiques et génétiques (mutation portée par le patient et son retentissement : tronquantes ou non)
- leur phénotype général : atteinte musculaire squelettiques, lipodystrophies, Charcot-Marie-Tooth
- leur évaluation cardiaque initiale : données électrocardiographiques et échocardiographiques (notamment fonction ventriculaire gauche et droite), présence d'un pacemaker ou défibrillateur implantable, autres traitements
- leur suivi : implantation de pacemaker ou de défibrillateur implantable, chocs électriques internes appropriés et inappropriés, insuffisance cardiaque clinique droite ou gauche, hospitalisations pour insuffisance cardiaque, troubles du rythme ventriculaire soutenus ou non soutenus, troubles du rythme auriculaire, décès et leurs causes, transplantation cardiaque

3.2. Classification des patients en fonction de la présence d'une atteinte ventriculaire droite et/ou gauche

L'existence d'une atteinte ventriculaire droite a été définie par l'association d'une dysfonction systolique ventriculaire droite en imagerie (TAPSE<14mm, en échocardiographie et/ou FEVD<40% en IRM ou en ventriculographie isotopique) et de signes d'insuffisance cardiaque droite clinique (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire et/ou hépatalgies d'effort).

L'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique était définie par la présence, à l'état stable, d'une FEVG<50% en imagerie (échocardiographie, ventriculographie isotopique ou IRM), sans dysfonction ventriculaire droite, associée à la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Une dysfonction biventriculaire était définie par l'association des deux tableaux décrits ci-dessus.

Des critères diagnostiques différents auraient pu être retenus, notamment pour l'atteinte ventriculaire droite la présence d'une dysfonction systolique que soient présents ou non des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite. De même pour l'atteinte ventriculaire gauche nous aurions pu retenir une FEVG<55% pour définir la limite inférieure de la normale. Notre choix a été motivé par différents éléments : (1) gagner en spécificité pour l'atteinte cardiaque droite, (2) discriminer les atteintes ventriculaires droites spécifiques des tableaux d'insuffisance cardiaque globale moins spécifiques, et ainsi (3) pouvoir de manière plus spécifique identifier les patients avec des tableaux pouvant évoquer des DVDA.

3.3. Analyse statistique

Les données ont été exprimées en médianes interquartiles) pour les variables continues non-Gaussiennes, et en nombres et pourcentages pour les variables catégorielles.

Les comparaisons des caractéristiques des groupes avec et sans atteinte ventriculaire droite ont été analysées à l'aide des tests χ^2 ou Fisher's exact test, et Student ou Mann-Whitney, selon le contexte. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

4. RESULTATS

4.1. Population totale : évaluation initiale

Nous avons inclus 138 patients adultes ayant une laminopathie génétiquement confirmée dans cette étude (âge médian = 37 ans [25-49], femmes = 81, soit 59%). Leurs caractéristiques initiales sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des 138 patients inclus dans l'étude

Caractéristiques		Nombre de patients
Age, ans		37 [25-49]
Femmes		81 (58,7)
Antécédent familial de mort subite		51 (37,0)
HTA		28 (20,3)
Diabète sucré		31 (22,5)
Type de mutation :	intronique	7 (5,1)
	non tronquante	98 (71,0)
	tronquante	34 (24,6)
Mode de transmission :	de novo	16 (11,6)
	familiale	89 (64,5)
	Inconnue	33 (23,9)
Phénotype extracardiaque :	Aucun	34 (24,6)
	EDMD	40 (29,0)
	LGMD1B	27 (19,6)
	Musculaire autre	9 (6,5)
	Lipodystrophie	6 (4,3)
	Autre	3 (2,2)
Antécédents	BAV 2 Mobitz II ou BAV III	23 (16,7)
	Dysfonction sinusale	8 (5,8)
	Troubles du rythme	35 (25,4)
	TV non soutenues	10 (7,2)
	TV soutenues	9 (6,5)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque		3 (2,2)
Insuffisance cardiaque	NYHA 2	30 (21,7)
	NYHA 3-4	16 (11,6)
ECG:	BAV1	43 (31,2)
	Hémibloc antérieur gauche	8 (5,8)
	Bloc de branche droit	2 (1,4)
	Bloc de branche gauche	7 (5,1)
Echocardiographie:	Dilatation ventriculaire gauche	18 (13,0)
	Hypertrophie ventriculaire gauche	7 (5,1)
	FEVG :	
	<30%	5 (3,6)
	30-44%	9 (6,5)
	45-54%	25 (18,1)
	Normale	80 (58,0)
Traitements	Bétabloquants	74 (53,6)
	IEC ou ARA2	73 (52,9)
	Diurétiques	54 (39,1)
	Anticoagulants	60 (43,5)
	Antiagrégants plaquettaires	40 (29,0)
Pacemaker		22 (15,9)
DAI		12 (8,7)

Les données sont exprimées en médiane [quartiles] et valeurs absolues (%)

Les données sont exprimées en médiane [25^e, 75^e percentiles] et valeurs absolue (%)

4.2. Population totale : évolution lors du suivi

Les principaux événements survenus au cours du suivi sont résumés dans le tableau 4. Au cours d'un suivi médian de 6 ans [2,0-11,8], 28 patients (20%) sont décédés. Les complications cardiaques représentaient la première cause de décès (68% des décès), dont 36% liés à une insuffisance cardiaque terminale, 21% à des complications post-greffe et 7% à des morts subites.

Par ailleurs, 13 patients (9,4%) ont eu une transplantation cardiaque, soit un total de 23 patients (17%) ayant développé une insuffisance cardiaque terminale.

Les troubles du rythme ventriculaire sévères sont survenus chez 28 patients, dont 14 chez des patients porteurs d'un DAI ayant reçu un choc approprié. Au total, parmi 50 porteurs de DAI, 14 patients (28%) ont reçu un choc électrique interne approprié. Par ailleurs, 31 patients (22,5%) ont présenté des tachycardies ventriculaires non soutenues.

Les troubles du rythme supraventriculaires étaient particulièrement fréquents (57 patients, 41%), sous la forme de fibrillation atriale chez 35 patients (25%), de flutter chez 11 patients (8%), de tachysystolie auriculaire chez 10 patients (7%) et de tachycardie jonctionnelle chez un patient (1%).

Globalement, le profil évolutif de ces patients était extrêmement sévère avec 47 patients (34%) ayant développé un décès d'origine cardiaque, un trouble du rythme ventriculaire sévère ou une insuffisance cardiaque sévère.

Tableau 4 : Evènements au cours du suivi de la population totale

Evènements	Nombre de patients
Décès	28 (20,3)
Cause du décès :	
Insuffisance cardiaque terminale	10 (7,2)
Mort subite	3 (2,2)
Complication post-greffe	6 (4,3%)
Autres causes	6 (4,3%)
Transplantation cardiaque	13 (9,4%)
BAV 2 Möbitz II ou BAV III	26 (18,8%)
Dysfonction sinusale	6 (4,3%)
Troubles du rythme supraventriculaires	57 (41,3%)
TVNS	31 (22,5%)
TV soutenues	25 (18,1%)
Choc DAI approprié	14 (10,1%)
Pacemaker	19 (13,8%)
DAI	38 (27,5%)

Les données sont exprimées en valeurs absolues (%)

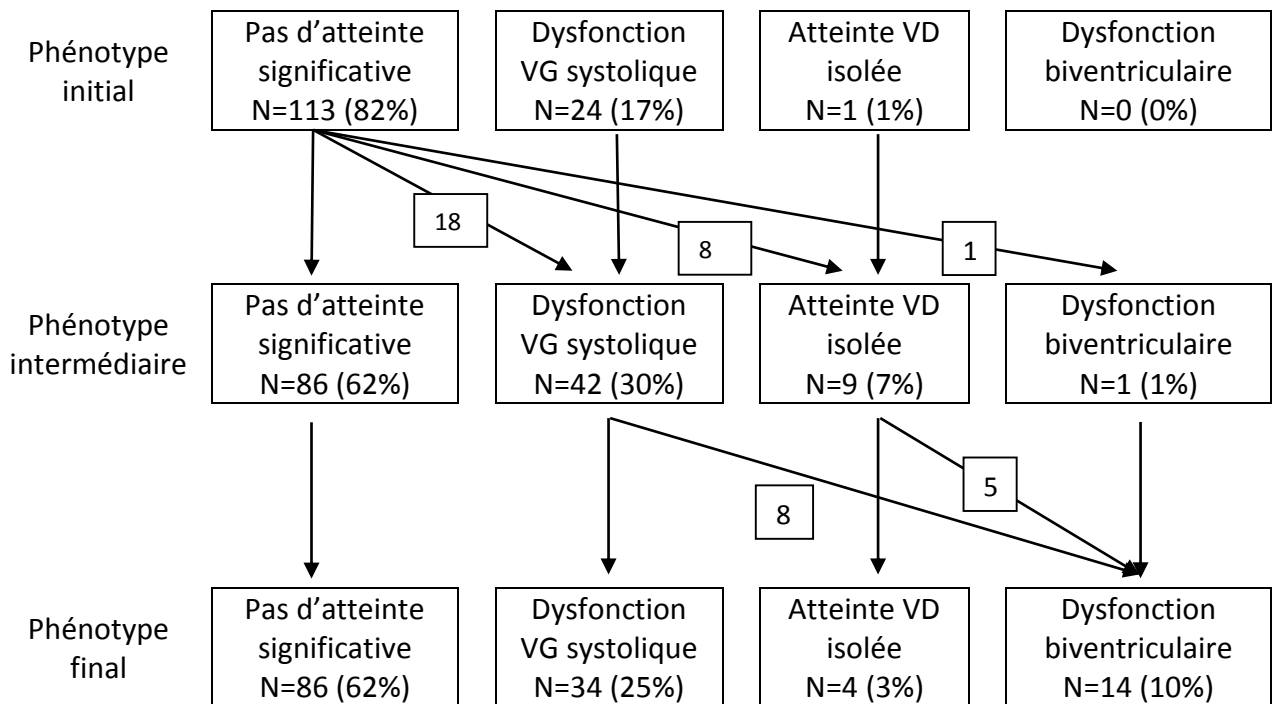
4.3. Atteinte ventriculaire droite

4.3.1 Prévalence

Au total, 18 patients (13%) ont développé une atteinte cardiaque droite. Elle était présente lors de l'évaluation initiale chez une patiente, est apparue au cours du suivi chez 17 patients. Les différents profils évolutifs sont présentés dans la figure 4.

Elle est restée limitée au ventricule droit chez 4 patients, et 14 patients ont évolué vers une atteinte biventriculaire.

Figure 4 : Classification des patients selon leur atteinte myocardique initiale et évolution du phénotype au cours du suivi



4.3.2 Evolution des patients avec atteinte ventriculaire droite

Les patients présentant une dysfonction ventriculaire droite, isolée ou avec atteinte biventriculaire, ont présenté un taux élevé d'évènements majeurs au cours du suivi : 8 patients (44%) sont décédés, dont 6 (33%) d'insuffisance cardiaque et 4 patients (22%) ont eu une transplantation cardiaque.

Les troubles du rythme ventriculaire étaient fréquents avec 7 patients (39%) ayant présenté des TV soutenues et 9 patients (50%) des TVNS. 4 patients (22%) ont subi un choc approprié par leur défibrillateur, et un patient (5,6%) est décédé de mort subite.

Les troubles du rythme supraventriculaire étaient particulièrement fréquents, survenant chez 11 patients (61%) au cours du suivi.

4.3.3 Comparaison des patients avec et sans atteinte ventriculaire droite

A leur inclusion dans l'étude, les patients développant une dysfonction ventriculaire droite n'étaient pas plus âgés que les autres. Ils étaient cependant significativement plus souvent porteurs de mutations tronquantes (44% vs 22%, $p=0,04$), avaient plus de troubles conductifs de bas grade (56% de BAV1 vs 27%, $p=0,02$). L'atteinte cardiaque était plus rarement isolée (5,6% vs 27,5%, $p=0,04$).

Ils recevaient plus fréquemment les traitements de l'insuffisance cardiaque, à savoir des bêtabloquants (78% vs 50%, $p<0,001$), des IEC ou ARA2 (94% vs 47%, $p<0,001$), des diurétiques (94% vs 31%, $p<0,001$), mais également plus fréquemment des anticoagulants (83% vs 31%, $p<0,01$).

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion des patients avec et sans atteinte ventriculaire droite

		Atteinte VD		p
		Présente (N=18)	Absente (N=120)	
Age à l'inclusion, ans		36 [28-48]	37 [24-49]	0,95
Suivi, ans		12,0 [4,3-18,8]	5,0 [2,0-11,0]	<0,01
Antécédent familial de mort subite		10 (55,6)	41 (34,2)	0,08
HTA		5 (27,8)	23 (19,2)	0,40
Diabète sucré		2 (11,1)	23 (19,2)	0,22
Mutation tronquante		8 (44,4)	26 (21,7)	0,04
Phénotype extracardiaque :	Aucun	1 (5,6)	33 (27,5)	0,04
	Myopathie	12 (66,7)	64 (53,3)	0,29
	Lipodystrophie	0 (0)	6 (5)	0,33
Insuffisance cardiaque NYHA≥2		2 (11,1)	11 (9,2)	0,79
Echocardiographie	Dilatation VG	3 (16,7)	15 (12,5)	0,63
	Hypertrophie VG	1 (5,6)	6 (5,0)	0,92
Troubles conductifs	BAV1	10 (55,6)	33 (27,5)	0,02
	HBAG	2 (11,1)	6 (5,0)	0,30
	BBD	0 (0)	2 (1,7)	0,58
	BBG	1 (5,6)	6 (5,0)	0,92
Traitements	Bétabloquants	14 (77,8)	60 (50,0)	0,03
	IEC ou ARA2	17 (94,4)	56 (46,7)	<0,001
	Diurétiques	17 (94,4)	37 (30,8)	<0,001
	Anticoagulants	15 (83,3)	45 (37,5)	<0,01
	Antiagrégants plaquettaires	5 (27,8)	35 (29,2)	0,90

Les données sont exprimées en médiane [quartiles] et en valeurs absolues (%)

Au cours du suivi, les patients avec atteinte ventriculaire droite avaient un taux significativement plus élevé de décès (44% vs 17%, $p=0,01$), notamment de décès par insuffisance cardiaque (33% vs 3%, $p<0,001$). Les taux de transplantation étaient également plus élevés (22% vs 7,5%, $p=0,046$).

Les troubles du rythme ventriculaire étaient significativement plus fréquents (50% de TVNS vs 22,5%, $p=0,01$ et 56% de TV soutenues vs 17%, $p<0,001$), ainsi que les troubles du rythme supraventriculaire (94% vs 49%, $p<0,001$). Les patients avec dysfonction ventriculaire droite ont donc été plus fréquemment implantés de défibrillateurs automatiques implantables (72% vs 21%, $p<0,001$).

Ils ont également présenté plus de dysfonction sinusale (33% vs 7%, $p<0,001$) et nécessité plus d'implantation de pacemaker (66% vs 24%, $p<0,001$).

Tableau 6 : Caractéristiques et évènements des patients avec et sans atteinte ventriculaire droite

		Atteinte VD		p
		Présente (N=18)	Absente (N=120)	
Décès	Totaux	8 (44,4)	20 (16,7)	0,01
	Par insuffisance cardiaque	6 (33,3)	4 (3,3)	<0,001
	Par mort subite	1 (5,6)	2 (1,7)	0,29
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque		10 (55,6)	17 (14,2)	<0,001
Insuffisance cardiaque terminale		10 (55,6)	13 (10,8)	<0,001
Transplantation cardiaque		4 (22,2)	9 (7,5)	0,046
TV soutenues		10 (55,6)	20 (16,7)	<0,001
TVNS		9 (50,0)	27 (22,5)	0,01
DAI		15 (83,3)	35 (29,2)	<0,001
Troubles du rythme supraventriculaires		17 (94,4)	59 (49,2)	<0,001
BAV II Möbitz 2 ou BAV III		8 (44,4)	36 (30,0)	0,22
Dysfonction sinusale sévère		6 (33,3)	8 (6,7)	<0,001
Pacemaker		12 (66,7)	29 (24,2)	<0,001

Les données sont exprimées en valeurs absolues (%)

4.4. Dysfonction ventriculaire droite isolée

Au cours du suivi, 9 patients ont présenté une atteinte myocardique débutant par une dysfonction ventriculaire droite isolée, avec des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite et une altération de la fonction systolique ventriculaire droite en imagerie.

4.4.1 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques de ces patients au moment du diagnostic d'atteinte ventriculaire droite et les principaux événements cliniques du suivi sont résumés dans le tableau 7. L'âge médian au diagnostic d'atteinte ventriculaire droite était de 41 ans (de 22 à 56 ans), 7 patients (78%) présentaient un phénotype musculaire extracardiaque associé. Aucun de ces patients n'avait de dysfonction ventriculaire gauche systolique significative à ce stade, aussi nous avons considéré cette atteinte VD comme en rapport avec une atteinte myocardique primitive du ventricule droit.

Deux des patients présentant une dysfonction ventriculaire droite isolée présentaient un tableau atypique : le premier présentait un tableau digestif au premier plan. Le second patient présentait principalement des hépatalgies et des perturbations du bilan hépatique. Ces deux patients, adressés initialement en gastro-entérologie, ont eu un retard au diagnostic de plusieurs mois ; chez ces deux patients, c'est la discordance entre l'élévation nette du BNP et une fonction ventriculaire gauche conservée à l'échographie qui a fait rechercher plus spécifiquement une atteinte cardiaque droite.

Deux autres patientes de notre série avaient une insuffisance tricuspide massive et avaient un antécédent d'implantation de pacemaker ou de défibrillateur. Pour ces deux patientes, l'altération de la fonction VD a été chronologiquement identifiée comme ayant précédé l'apparition de l'IT. Elles ont été prises en charges dans d'autres centres et ont eu une chirurgie réparatrice de la fuite tricuspide, avec une importante morbi-mortalité : la première patiente, après plastie tricuspide, a présenté en post-opératoire immédiat une défaillance cardiaque globale à prédominance droite avec hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance hépatocellulaire responsable d'encéphalopathie. L'état clinique s'est stabilisé après une longue hospitalisation en réanimation, et la patiente n'est décédée que trois ans plus tard d'insuffisance cardiaque terminale. La seconde patiente, ayant subi un remplacement valvulaire tricuspide, a présenté en post-opératoire une insuffisance cardiaque réfractaire, malgré la mise sous ECMO, et est décédée 7 jours après l'opération.

4.4.2 Evolution au cours du suivi

Au cours du suivi, 6 patients (67%) ont été implantés d'un pacemaker et 7 patients (78%) d'un défibrillateur automatique implantable. 6 patients (67%) ont présenté des TV soutenues. 2 patients ont reçu des chocs électriques internes appropriés. 8 patients (89%) ont présenté des troubles du rythme supraventriculaires.

5 patients ont évolué vers une dysfonction biventriculaire après une durée médiane de 27 mois. 2 patients (22%) sont décédés et 3 patients (33%) ont été transplantés. La médiane de survie sans transplantation était de 197 semaines.

4.4.3 Phénotype compatible avec une DVDA

Dans notre série, 9 patients présentaient un tableau compatible avec une cardiomyopathie ventriculaire droite isolée, qui avait des similitudes avec une DVDA selon les critères révisés de la Task Force de 2010 : dysfonction ventriculaire droite avec dilatation ventriculaire droite (critère majeur chez 7 patients ayant une FEVD<33%, mineur chez 2 patients ayant une FEVD entre 33% et 40%), TVNS (critère mineur chez 8 de nos patients, en l'absence de l'aspect de bloc de branche gauche avec axe supérieur). En revanche, aucun de nos patients ne présentait les caractéristiques ECG typiques de DVDA, à savoir des ondes T négatives en antérieur en l'absence de bloc de branche droit complet, ou d'onde epsilon, et aucun patient n'avait d'antécédents familiaux identifiés comme DVDA. De plus, les données histologiques n'étaient pas disponibles pour nos patients.

Au total aucun de nos patients ne remplissait les critères permettant un diagnostic certain, mais 6 patients présentaient un tableau dit « borderline » (un critère majeur et un critère mineur) et 3 patients avaient un tableau « possible » (deux critères mineurs chez 2 patients, un critère majeur seul chez un patient).

Par ailleurs, on retrouvait chez nos patients certaines caractéristiques qui ne sont pas typiques des formes classiques de DVDA, notamment des troubles conductifs fréquents ou la présence d'une myopathie périphérique.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients avec atteinte ventriculaire droite isolée

Evaluation initiale						Evolution au cours du suivi							
Patient	Sexe	Age au diagnostic d'atteinte VD (ans)	Type de mutation	Phénotype musculaire associé	FEVG	Pace maker	DAI	TV soutenue	Atteinte biventriculaire	Délai dysfonction VD - dysfonction biventriculaire (mois)	Transplantation	Vivant / décédé	Délai dysfonction VD-décès ou transplantation (mois)
1	F	55	Tronquante	0	50%	Oui	Oui	non	Non	-	Non	Vivant	-
2	M	22	Non tronquante	EDMD	74%	Non	Oui	Non	Oui	11	Oui	Vivant	62
3	F	34	Non tronquante	EDMD	Normale	Oui	Oui	Oui	Non	-	Non	Vivant	-
4	F	35	Non tronquante	EDMD	Normale	Oui	Oui	Oui	Non	-	Non	Vivant	-
5	M	41	Non tronquante	EDMD	Normale	Non	Oui	Non	Oui	133	Non	Vivant	-
6	F	30	Non tronquante	FPLD	Normale	Non	Oui	Oui	Oui	40	Oui	Vivant	185
7	M	44	Non tronquante	LGMD1B	52,5%	Oui	Oui	Oui	Oui	16	Oui	Vivant	69
8	M	54	Tronquante	0	Normale	Oui	Non	Oui	Non	-	Non	Décédé	197
9	F	29	Non tronquante	EDMD	50%	oui	non	Non	Oui	27	Non	Décédé	251

Abréviations : DAI = défibrillateur automatique implantable, EDMD = dystrophie musculaire d'Emery Dreyfuss, FPLD = lipodystrophie familiale partielle de Dunningam, LGMD1B = dystrophie musculaire des membres et ceintures 1B

5. DISCUSSION

5.1. Prévalence d'une atteinte ventriculaire droite chez patients atteints de laminopathies

Dans la littérature, l'existence d'une atteinte ventriculaire droite a déjà été décrite chez les patients porteurs de mutations *LMNA*, notamment chez des patients ayant un phénotype de dysplasie ventriculaire droite arythmogène, avec dans la principale série 4% des patients ayant une DVDA porteurs de mutations sur le gène *LMNA*¹⁶.

Chez les patients porteurs de cardiopathies du cœur gauche à FEVG altérée, l'existence d'une dysfonction ventriculaire droite associée est fréquente avec selon les études une prévalence entre 34% et 65% pour les cardiomyopathies dilatées à coronaires saines⁴⁵, de 16% à 31%⁴⁹ pour les cardiopathies ischémiques.

Dans notre série de patients porteurs de laminopathie, une atteinte ventriculaire droite était retrouvée dans 13% des cas et était isolée dans 6,5% des cas, ce qui n'était pas décrit à ce jour dans la littérature.

Il semble exister dans les cardiomyopathies génétiques un certain nombre de chevauchements entre les cardiomyopathies dilatées et les cardiomyopathies ventriculaires droites. Une atteinte primitive du ventricule droit est probablement plus ou moins fréquente d'une CMD à l'autre en fonction du gène impliqué et a contrario une atteinte ventriculaire gauche peut être présente dans certaines formes de DVDA. Les chevauchements sur une porte d'entrée génétique entre atteintes ventriculaire gauche et ventriculaire droite restent à caractériser. Ils sont clairement importants dans les desminopathies, fréquemment associées à une dysfonction VD systolique. Notre étude montre qu'ils peuvent être aussi présents dans les laminopathies, même si l'absence de groupe contrôle chez nos patients ne permet pas de conclure définitivement si elle est réellement plus fréquente.

5.2. Atteinte ventriculaire droite et pronostic dans les laminopathies

Chez nos patients, la présence d'une atteinte ventriculaire droite (clinique et en imagerie) était de très mauvais pronostic, avec une évolution très rapide à partir des premiers symptômes d'insuffisance cardiaque vers une insuffisance cardiaque terminale.

Dans la littérature, si la présence d'une dysfonction ventriculaire droite dans d'autres cardiopathies est associée à un plus mauvais pronostic, les taux de mortalité ou transplantation retrouvés, généralement plus faibles (de 15% à 64%)^{33,34,41,42,44,50}, ne peuvent être comparés à notre série. En effet, la durée de suivi dans ces études est très variable (6 mois³⁴ à 7 ans⁴⁴), les populations incluses sont inhomogènes (patients stables ou hospitalisés pour insuffisance cardiaque, voire adressés en bilan pré-transplantation), et les pathologies mêmes sont très différentes des laminopathies. Il est cependant certain que la survenue d'une dysfonction ventriculaire droite est un facteur pronostique important chez les patients porteurs de mutation *LMNA*.

Il est difficile de distinguer en pratique la présence d'une atteinte VD liée à son atteinte primitive, consécutive au défaut d'origine génétique, d'une atteinte VD liée au retentissement des anomalies du cœur G, qui peuvent être notamment modulées par les conditions de charge. Nous avons pour cette raison décrit une sous-population de patients avec atteinte VD sans atteinte VG. Chez ces patients, il apparaît clairement que la dysfonction systolique était en rapport avec une atteinte primitive. Cette atteinte des propriétés contractiles du VD s'est « étendue » chez un certain nombre de patients au VG. Parmi les insuffisances cardiaques terminales, une majorité était en rapport avec une dysfonction systolique ventriculaire droite terminale, y compris chez des patients ayant une fonction ventriculaire gauche altérée, mais insuffisamment pour expliquer la survenue de bas débits sévères.

5.3. Cardiomyopathies ventriculaires droites, DVDA et laminopathies

Dans la littérature, le principal axe de recherche concernant l'atteinte cardiaque droite liée aux laminopathies se concentre sur les mutations responsables d'un phénotype de dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Dans notre série, plusieurs patients présentaient un phénotype compatible avec une DVDA selon les critères habituels.⁴⁹ En revanche, le contexte familial de laminopathie, l'atteinte ventriculaire gauche, l'atteinte musculaire extracardiaque et les troubles conductifs sont des éléments que l'on retrouve fréquemment chez nos patients et qui sont plus atypiques dans les DVDA.

En pratique, nos résultats confirment la nécessité d'envisager de rechercher une mutation LMNA chez les patients avec ce tableau clinique, sans mutation identifiée dans des gènes classiquement incriminés dans les DVDA ou peut être dans des formes de présentations atypiques.

5.4. Atteinte ventriculaire droite isolée : une cause d'errance diagnostique et une prise en charge complexe

Deux de nos patients ont présenté un tableau atypique d'insuffisance cardiaque droite, avec des symptômes digestifs au premier plan, et un retard au diagnostic de plusieurs mois. Nous insistons donc sur l'importance d'une évaluation systématique de la fonction ventriculaire droite lors des échographies de suivi des patients porteurs de laminopathies, en multipliant les indices (TAPSE, onde S annulaire tricuspide). L'IRM cardiaque peut également

être contributive, mais elle est rendue difficile par la présence chez la plupart des patients de défibrillateurs implantables ou de pacemaker. Par ailleurs, le dosage du BNP devra être réalisé lors du suivi de ces patients y compris chez les patients ayant une bonne fonction ventriculaire gauche.

Chez les patients ayant une laminopathie présentant une dysfonction ventriculaire droite avec retentissement clinique, compte tenu du risque d'évolution rapide vers une insuffisance cardiaque terminale, la question d'une transplantation doit être posée précocement ; en cas d'insuffisance tricuspide importante, nous avons noté qu'une correction chirurgicale de la fuite est à haut risque de complications graves et ne résout pas la dysfonction ventriculaire droite ; la transplantation cardiaque semble donc la meilleure option avec de bons résultats dans notre étude.

5.5. Causes de la dysfonction ventriculaire droite

Plusieurs facteurs peuvent être mis en cause dans l'apparition d'une dysfonction ventriculaire droite chez les patients porteurs de laminopathie. La myopathie elle-même (atteinte myocytaire, fibrose, infiltration fibrolipidique) semble au premier plan. On remarque notamment que l'atteinte ventriculaire droite précédait presque toujours l'implantation de pacemaker ou défibrillateurs, et ne pouvait donc être la conséquence de la stimulation ou d'une fuite tricuspide iatrogène.

5.6. Limites de l'étude

Du fait de sa conception, notre étude présente plusieurs limites.

En l'absence de population contrôle, nous n'avons pu comparer la prévalence de l'atteinte ventriculaire droite par rapport à d'autres cardiomyopathies génétiques. Il serait intéressant de pouvoir comparer ces atteintes et leur prévalence, ainsi que dans d'autres myopathies plus rares.

Nous avons choisi des critères robustes (association d'une dysfonction en imagerie avec un retentissement clinique), donc très sélectifs pour définir la présence d'une atteinte ventriculaire droite. Nous avons ainsi gagné en spécificité mais perdu en sensibilité, et plusieurs patients présentant une atteinte ventriculaire droite modérée, uniquement en imagerie (notamment anomalies à l'IRM) n'ont pas été considérés comme ayant une atteinte ventriculaire droite significative. Notre étude n'apporte pas de réponse concernant le devenir et le pronostic lié à ces anomalies radiologiques isolées.

Le diagnostic de dysfonction ventriculaire gauche systolique est généralement admis lorsque la FEVG est inférieure à 55%. Nous avons pourtant retenu, pour distinguer les atteintes biventriculaires des atteintes ventriculaires droites isolées, un seuil de FEVG<45%, considérant que c'est à partir de ce seuil qu'une dysfonction ventriculaire gauche peut être responsable d'un retentissement significatif sur le ventricule droit. Il est cependant possible qu'une dysfonction ventriculaire gauche systolique modérée (ou une dysfonction ventriculaire gauche à FEVG préservée, dans la mesure où nous n'avons pas pris en compte les marqueurs de fonction diastolique), puisse être en partie à l'origine de l'atteinte ventriculaire droite.

Cependant notre étude permettait d'évaluer l'impact réel de la dysfonction ventriculaire droite sur le pronostic et notamment l'évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale.

6. CONCLUSION

Une dysfonction ventriculaire droite peut être observée dans les laminopathies, potentiellement associée à une dysfonction ventriculaire gauche, mais aussi parfois isolée. Elle est corrélée à un pronostic très défavorable, avec des troubles conductifs et troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire fréquents, et surtout une évolution rapide vers une insuffisance cardiaque terminale par bas débit responsable de décès en l'absence de transplantation. Le diagnostic pouvant en être difficile, une évaluation systématique de la fonction ventriculaire droite est indiquée au cours du suivi de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;23:1715-1724.
2. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamine A/C cause autosomic dominant Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-288.
3. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol* 1998;122:42-66.
4. Vigouroux C, Auclair M, Dubosclard, et al. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene, *J Cell Sci* 2001;114:4459-4468.
5. Ho YC, Jaalouk DE, Lammerding J, et al. Novel insights into the disease etiology of laminopathies, *Rare diseases* 2013;1:e27002.
6. Krimm I, Ostlund C, Gilquin B, et al. The Ig-like structure of the C-terminal domain of lamin a/c, mutated in muscular dystrophies cardiomyopathy, and partial lipodystrophy. *Structure (Camb)* 2002; 10: 811-23.
7. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, et al. Metaanalysis of clinical characteristics of 299 carriers of *LMNA* gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;83:79-83.
8. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;981-990.
9. van Tintelen JP, Tio RA, Kerstjens-Frederikse WS, et al. Severe myocardial fibrosis caused by a deletion of the 5' end of the lamin A/C gene. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2430-2439.
10. Kärkkäinen S, Heliö T, Miettinen R, et al. A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin A/C gene is common in finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004;25:885-893.
11. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:771-780.
12. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation in a cohort of 234 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;156:161-169.
13. Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:524-526.
14. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll cardiol* 2008;52:1250-1260.
15. Perrot A, Sigusch H, Nägele H, et al. Genetic and phenotypic analysis of dilated cardiomyopathy with conduction system disease : Demand for strategies in the management of presymptomatic lamin A/C mutant carriers. *Eur J Heart Fail* 2006;8:484-493.

16. Quarta G, Syrris P, Ashworth M et al. Mutations in the lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1128-1136.
17. Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J* 2003;24:2227-2236.
18. Coutance G, Labombarda F, Cauderlier E, et al. Hypoplasia of the aorta in a patient diagnosed with LMNA gene mutation. *Congenit Heart Dis* 2013;8:E127-129.
19. Forissier JF, Bonne G, Bouchier C, et al. Apical left ventricular aneurysm without atrio-ventricular block due to a lamin A/C gene mutation. *Eur J Heart fail* 2003;5:821-825.
20. Brodt C, Siegfried JD, Hofmeyer M, et al. Temporal relationship of conduction system disease and ventricular dysfunction in LMNA cardiomyopathy. *J card Fail* 2013;4:233-239.
21. Otomo J, Kure S, Shiba T, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation in lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:137-145.
22. Van Rijsingen IA, Bakker A, Azim D, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol* 2013;168:472-477.
23. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott P, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:493-500.
24. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;16:563-71.
25. Haugaa K, Hasselberg N, Edvardsen T. Mechanical dispersion by strain echocardiography : a predictor of ventricular arrhythmias in patients with lamin A/C mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:104-6.
26. Meune C, van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354:209-210.
27. Anselme F, Moubarak G, savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm*. 2013;10:1492-8.
28. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;14:1787-1847.
29. Muchir A, Reilly S, Wu W, et al. Treatment with Selumetinib preserves cardiac function and improves survival in cardiomyopathy caused by mutation in the lamin A/C gene. *Cardiovasc Res* 2012;93:111-119.
30. Wu W, Muchir A, Shan J, et al. Mitogen activated protein kinase inhibitors improve heart function and prevent fibrosis in cardiomyopathy caused by mutation in lamin A/C gene. *Circulation* 2011;123:53-61.

31. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
32. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman et al. Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001;22:340-348.
33. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-842.
34. Bistola V, Parissis JT, Paraskevaidis I, et al. Prognostic value of tissue Doppler right ventricular systolic and diastolic function indexes combined with plasma B-type natriuretic Peptide in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;105(2):249-254.
35. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol* 2005;105:164-173.
36. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, et al. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:435-444.
37. Finocchiaro G, Knowles JW, Pavlovic A, et al. Prevalence and clinical correlates of right ventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113:361-367.
38. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, et al. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994;128:301-307.
39. Pinzani A, de Gevigney G, Pinzani V, et al. Pre- and postoperative right cardiac insufficiency in patients with mitral or mitral-aortic valve diseases. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1993;86:27-34.
40. Dini FL, Conti U, Fontanive P, et al. Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2007;154:172-179.
41. Juillière Y, Barnier G, Feldmann L, et al. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:276-280.
42. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalwas PA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:329-334.
43. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.

44. Gulati A, Ismail TF, Alpendurada F, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:1623-1633.
45. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121 :252-258.
48. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373:1289-1300.
49. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806-814.
50. Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992;123:711-724.
51. El Ghannudi S, Nghiem A, Germain P, et al. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a cardiac magnetic resonance imaging study. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9:27-36.
52. Suzuki H, Sumiyoshi M, Kawai S, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an initial manifestation of severe left ventricular impairment and normal contraction of the right ventricle. *Jpn Circ J* 2000;64:209-213.
53. van der Maas N, Braal RL, van der Zaag-Loonen HJ, et al. Right ventricular ejection fraction measured by multigated planar equilibrium radionuclide ventriculography is an independent prognostic factor in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol* 2012;19:1162-1169.
54. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *Am Coll Cardiol*.2013:1660-1670.

Atteintes ventriculaires droites liées aux laminopathies : prévalence et pronostic dans une cohorte de 138 patients.

Résumé :

Objectifs : Les laminopathies sont des maladies génétiques rares, regroupant des phénotypes divers. Les atteintes cardiaques connues se caractérisent par des troubles conductifs, des troubles du rythme, et des cardiomyopathies avec dysfonction ventriculaire gauche. Dans la plupart des autres cardiopathies, une atteinte ventriculaire droite est de mauvais pronostic. Nous avons voulu étudier la prévalence d'une atteinte ventriculaire droite dans les laminopathies et son impact sur le pronostic.

Méthodes et résultats : Nous avons suivi une cohorte de 138 patients porteurs de mutations dans le gène *LMNA*. Une dysfonction systolique et une insuffisance cardiaque droite étaient présentes chez 18 patients (13%), dont 9 (6.5%) sans dysfonction gauche associée. Une atteinte ventriculaire droite était associée à la présence de mutations tronquantes (44% vs 22%, $p=0,04$) et d'une atteinte extracardiaque de la laminopathie (94,4% vs 72,5%, $p=0,04$), et au cours du suivi à significativement plus de décès (44% vs 17%, $p<0,001$), d'insuffisance cardiaque terminale (56% vs 11%, $p<0,001$), de tachycardies ventriculaires non soutenues (50% vs 18%, $p<0,001$) et soutenues (56% vs 17%, $p<0,001$), de tachycardies supraventriculaires (94% vs 49%, $p<0,001$), et de dysfonction sinusale (33% vs 7%, $p<0,001$).

Conclusion : les laminopathies peuvent se compliquer d'une dysfonction ventriculaire droite, y compris sans atteinte ventriculaire gauche associée. Celle-ci est de mauvais pronostic avec un haut risque d'évolution rapide vers une insuffisance cardiaque terminale. Elle se complique fréquemment de troubles du rythme et de conduction. Elle doit être dépistée systématiquement lors du suivi de ces patients.

Mots clés (français) : laminopathie, ventricule droit, cardiomyopathie

Titre en anglais : Lamin mutation related right ventricle failure : prevalence and prognostic significance in a 138 patients cohort

Abstract :

Introduction : Laminopathies are rare genetic diseases, with various clinical manifestations. Cardiac involvement may include conduction disorders, rhythm disorders and cardiomyopathy with left ventricular dysfunction. Right ventricular dysfunction is correlated with a poor prognosis in other cardiopathies. Our aim is to study the prevalence of right ventricular involvement in laminopathies and the influence on the outcome.

Methods and Results: We followed a 138 patients cohort who carried *LMNA* gene mutations. 18 patients (13%) presented right ventricular systolic dysfunction with clinical heart failure, among which 9 (6.5%) had no associated left ventricular dysfunction. Right ventricular involvement was associated with the presence of truncating mutations (44% vs 22%, $p = 0.04$) and extracardiac manifestations (94.4% vs 72.5%, $p=0.04$); Follow-up revealed more deaths (44% vs 17%, $p < 0.001$), end-stage heart failure (56% vs 11%, $p<0.001$), non-sustained ventricular tachycardia (50% vs 18%, $p < 0.001$), sustained ventricular tachycardia (56% vs. 17%, $p<0.001$), supraventricular tachycardias (94% vs 49%, $p < 0.001$), and sinus dysfunction (33% vs. 7%, $p<0.001$).

Conclusion: Right ventricular dysfunction may occur in laminopathies, even without left ventricular dysfunction, and is associated with a poor prognosis and a high risk of rapid evolution to end-stage heart failure. Conduction disorders and arrhythmias were particularly frequent. Lamin mutation carriers should have a regular evaluation of their right ventricular function.

Keywords (english) : lamin, right ventricle, cardiomyopathy

CONTACT : gdurandviel@yahoo.fr

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06