



HAL
open science

Amélioration de la prise en charge de l'atteinte cardiaque dans les maladies neuromusculaires

Caroline Stalens

► **To cite this version:**

Caroline Stalens. Amélioration de la prise en charge de l'atteinte cardiaque dans les maladies neuromusculaires. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5267 . tel-04612743

HAL Id: tel-04612743

<https://theses.hal.science/tel-04612743>

Submitted on 14 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du titre de

Docteur de Université de Paris

Discipline ou spécialité : Epidémiologie clinique

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2021 par

Caroline Stalens

**AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE
CARDIAQUE DANS LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES**

Membres du Jury

Nom	Prénom	Qualité	Etablissement	Rôle
Féasson	Léonard	PU-PH	Université Jean Monnet Saint-Etienne	Rapporteur
Boyer	François-Constant	PU-PH	Université de Reims Champagne-Ardenne	Rapporteur
Prigent	Hélène	PU-PH	Université Paris-Saclay/UVSQ	Examineur
Ropars	Juliette	PH, PhD	Université De Bretagne Occidentale	Examineur
Wahbi	Karim	PU-PH	Université de Paris	Directeur
Marijon	Eloi	PU-PH	Université de Paris	Co-directeur

École doctorale : École doctorale Pierre Louis de Santé Publique : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale – ED 393

Unités de recherche : Laboratoire UMRS 970 - Paris Centre de recherches Cardiovasculaire - Université de Paris/INSERM – Equipe épidémiologie cardiovasculaire et mort subite
Association Française contre les Myopathies – AFM-Téléthon

Directeurs de thèse : Pr Karim Wahbi et Pr Eloi Marijon

REMERCIEMENTS

A la rentrée 2018 commençait pour moi une longue, parfois difficile, mais très enrichissante aventure. Lorsque j'ai demandé à Karim Wahbi s'il était disponible et intéressé pour me superviser dans mon travail doctoral, il s'est tout de suite montré enthousiaste.

Durant les trois années suivantes, j'ai concilié vie personnelle, vie professionnelle et vie étudiante... J'approche maintenant de la fin de ce périple doctoral et je finalise l'écriture du manuscrit de thèse. Je suis fière du travail accompli, mais je ne pourrais passer sous silence toute l'aide que j'ai reçue pour mener à bien ce projet.

J'adresse mes premiers remerciements à Karim qui a donc accepté de me superviser et a énormément contribué à l'aboutissement de ce projet, de par ses conseils, ses intuitions, sa disponibilité et ses révisions détaillées.

Je remercie également Monsieur Eloi Marijon, Professeur à l'Université de Paris, pour la codirection de cette thèse.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur Léonard Féasson, Professeur à l'université de Saint-Etienne, ainsi qu'à Monsieur François-Constant Boyer, Professeur à l'université de Reims, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

J'exprime ma gratitude à Mesdames Hélène Prigent, Professeur à l'Université de Paris-Saclay, et Juliette Ropars, praticien hospitalier au CHU de Brest, qui ont bien voulu être examinatrices.

Plus personnellement, un merci tout spécial pour son soutien sans faille et ses encouragements à Julien qui partage ma vie depuis 16 ans, et qui a immédiatement adhéré à mon projet.

Un merci à mes deux enfants d'amour, Hugo et Chloé, qui, sans vraiment le savoir, m'ont accompagnée dans cette aventure par leur présence, leur amour et leur joie de vivre.

Je remercie également mes parents pour leur support et pour l'éducation qu'ils m'ont donnée. Ils m'ont appris à persévérer pour atteindre mes objectifs.

Finalement, je veux remercier l'AFM-Téléthon, pour son soutien financier et l'autorisation de concilier cette recherche avec mon activité salariée, et faire un clin d'œil particulier au Dr Sandrine Segovia-Kueny, qui a toujours fait le nécessaire pour tirer son équipe vers le haut. Je remercie également l'ensemble de mes collègues de la direction des actions médicales qui ont suivi cette expérience de près ou de loin.

Sans ces appuis, il aurait été beaucoup plus difficile, voire impossible, de me concentrer sur le projet comme je l'ai fait. Merci à tous !

CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE

1. Contribution scientifique liée à la thèse

Articles publiés

- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, **Stalens C**, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 23 juill 2019;140(4):293-302.
- Wahbi K, **Stalens C**. Response by Wahbi and Stalens to Letter Regarding Article, « Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies ». *Circulation*. 3 déc 2019;140(23):e820-1.
- Chong-Nguyen C, **Stalens C**, Goursot Y, Bougouin W, Stojkovic T, Béhin A, et al. A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis*. mai 2020;43(3):478-85.
- **Stalens C**, Motté L, Béhin A, Ben Yaou R, Leturcq F, Bassez G, et al. Improved Cardiac Outcomes by Early Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Becker Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(4):495-502

Contribution à communications orales

- 17^{ème} réunion annuelle du réseau français "Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire" (17/11/2017 – Paris) : Prévention de la mort subite dans les laminopathies : développement d'un score pour prédire les arythmies ventriculaires.
- 28^{ème} journée de la société française de cardiologie (17/01 au 20/01/2018 - Paris) : A high prevalence of hypertension in patients presenting with mitochondrial diseases
- ESC Congress 2019 together with World Congress of Cardiology (31/08 au 04/09/2019 – Paris) : New risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies / Un nouveau score de prédiction de la mort subite dans les laminopathies

2. Autres contributions scientifiques

Articles publiés

- Boussaïd G, **Stalens C**, Devaux C, Segovia-Kueny S, Lofaso F, Reveillere C. Impact of Mechanical Ventilation Methods on the Life Perception of Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy: French Cross-Sectional Survey. *Respir Care*. nov 2020;65(11):1712-20.
- de Feraudy Y, Ben Yaou R, Wahbi K, **Stalens C**, Stantzou A, Laugel V, et al. Very Low Residual Dystrophin Quantity Is Associated with Milder Dystrophinopathy. *Ann Neurol*. févr 2021;89(2):280-92.
- Gusset N, **Stalens C**, Stumpe E, Klouvi L, Mejat A, Ouillade MC, de Lemus M. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. mai 2021;31(5):419-30.

Articles soumis et acceptés

- Sanson B, **Stalens C**, Guien C, Villa L, Eng C, Rabarimerarijaona S, et al. Reliability of patient-reported outcomes in the French National registry of Facioscapulohumeral Dystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Contribution à communications orales

- 9th UK Nuclear Envelope and Chromatin Organization Meeting/3rd International Meeting on Laminopathies (02/09 au 05/09/2019 - Londres, Angleterre) : Etude ancillaire sur la caractérisation des atteintes neuromusculaires, cardiaques et métaboliques chez les patients atteints de laminopathies à révélation musculaire et de laminopathies à révélation métabolique, ayant donné lieu à une communication orale à Londres du 2 au 5 septembre 2019.
- 19^{ème} réunion annuelle du réseau français "Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire" (08/11/2019 – Paris) : Phénotypes cardiovasculaires dans les laminopathies lipodystrophiques : Implications en pratique clinique.

Abstracts

- Brignol T, **Stalens C**, Segovia-Kueny S. EP.72 Ophthalmological manifestations as side effects of long term corticosteroid treatment in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies: insights from a questionnaire survey focused on patients' experience. *Neuromuscular Disorders*. oct 2019;29:S173.

Posters

- 125^{ème} Congrès international de la Société française d'ophtalmologie (11/05 au 14/05/2019 – Paris) : Manifestations ophtalmologiques comme effets secondaires d'une corticothérapie au long cours chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker : données issues d'un auto-questionnaire anonyme patient.
- 24th International Annual Congress of the World Muscle Society (01/10 au 05/10/2019 – Copenhagen) : Ophthalmological manifestations associated with long term corticosteroids treatment in DMD & BMD patients: Insights from a Questionnaire Survey

RÉSUMÉS

1. Français

Les maladies neuromusculaires englobent un large éventail de phénotypes, mais on retrouve très souvent une atteinte cardiaque, pouvant mener à une insuffisance cardiaque ou des complications rythmiques. Cette atteinte peut concerner le tissu électrique, le tissu musculaire ou les deux. Bien que l'on ait largement amélioré nos connaissances au cours des trente dernières années, de nombreuses lacunes subsistent sur la meilleure prise en charge cardiaque à envisager.

Cette thèse cherche donc à appliquer des outils d'analyse statistique à des données observationnelles issues de registres ou de cohortes de patients atteints de maladies neuromusculaires pour en améliorer la prise en charge cardiaque.

Le premier travail de recherche a consisté à déterminer la prévalence de l'hypertension artérielle dans les maladies mitochondriales, l'objectif étant de déterminer si ces patients avaient un risque accru par rapport à la population générale.

Le deuxième travail de recherche a visé à développer et valider un modèle de prédiction pour estimer le risque à 5 ans de mort subite par trouble du rythme cardiaque dans les laminopathies.

Le dernier travail de recherche a eu pour but de déterminer si l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine plus tôt que recommandé par les sociétés savantes cardiologiques améliorerait le pronostic cardiaque à long terme des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker.

Des avancées significatives dans la compréhension des implications cardiaques dans les maladies rares et notamment les maladies neuromusculaires et dans la façon d'envisager leur prise en charge ont été réalisées.

2. Anglais

Neuromuscular diseases encompass a wide range of phenotypes, but very often with cardiac involvement, gradually leading to heart failure or rhythm complications. It can affect the electrical tissue (which synchronizes the heartbeat), the muscle tissue (which allows it to contract) or both. Although knowledge had greatly improved over the past decades, many shortcomings remain on the best cardiac management to consider.

This thesis therefore aims to apply statistical analysis tools to observational data from neuromuscular patients' registers or cohorts in order to improve cardiac management.

The first research work consisted of determining the prevalence of high blood pressure in mitochondrial diseases, the objective being to determine whether these patients had an increased risk compared to the general population.

The second research work aimed to develop and validate a prediction model to estimate the 5-year risk of sudden death from cardiac arrhythmia in laminopathies.

The latest research work aimed to determine whether initiating treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor earlier than recommended by professional practice guidelines improves long-term cardiac outcomes for patients with Becker muscular dystrophy.

Significant advances in cardiac implications understanding in rare diseases and in particular neuromuscular diseases and in the way to consider their management have been made.

TABLE DES MATIÈRES

CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE	4
1. Contribution scientifique liée à la thèse.....	4
2. Autres contributions scientifiques.....	5
RÉSUMÉS	7
1. Français.....	7
2. Anglais.....	8
TABLE DES MATIÈRES	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
ABRÉVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	14
ÉTAT DE L'ART	17
1. Type de manifestations cardiaques.....	17
1.1. Atteinte myocardique	17
1.2. Les troubles électriques	19
1.2.1. Les troubles de la conduction cardiaque	20
1.2.2. Les troubles du rythme cardiaque	20
1.3. Autre manifestation cardiovasculaire : l'hypertension	21
2. Diagnostic des manifestations cardiaques	22
2.1. L'électrocardiogramme.....	22
2.2. Le Holter ECG	22
2.3. L'électrocardiogramme d'effort.....	22
2.4. L'exploration électrophysiologique	22

2.5. L'échocardiographie.....	23
2.6. La scintigraphie myocardique	23
2.7. L'imagerie par résonance magnétique	23
3. Prise en charge cardiologique	24
3.1. Prise en charge des troubles de conduction.....	24
3.2. Prise en charge des troubles du rythme.....	24
3.3. Traiter les conséquences de la cardiomyopathie	25
3.4. Les mesures complémentaires	26
4. Focus sur trois pathologies neuromusculaires	27
4.1. La dystrophie musculaire de Becker	27
4.1.1. Généralités	27
4.1.2. Tableau cardiaque	28
4.1.3. Prise en charge cardiologique	28
4.2. Les laminopathies	29
4.2.1. Généralités	29
4.2.2. Tableau cardiaque	30
4.2.3. Prise en charge cardiologique	30
4.3. Les myopathies mitochondriales	30
4.3.1. Généralités	30
4.3.2. Tableau cardiologique	31
4.3.3. Prise en charge cardiologique	31
RÉSULTATS.....	33
1. Article 1 : Une étude de prévalence	33
1.1. Résumé.....	33

1.2. Article	34
2. Article 2 : Élaboration d'un score prédictif.....	43
2.1. Résumé.....	43
2.2. Article	44
3. Article 3 : Évaluation d'un traitement préventif	55
3.1. Résumé.....	55
3.2. Article	56
SYNTHESE ET DISCUSSION.....	65
1. Synthèse des résultats	65
1.1. Prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients atteints de maladies mitochondriales	65
1.2. Élaboration d'un score prédictif du risque de mort subite par tachyarythmie ventriculaire chez les patients atteints de laminopathies	66
1.3. Effet d'un traitement précoce par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la dystrophie musculaire de Becker.....	67
2. Discussion sur les approches méthodologiques et statistiques.....	68
2.1. Gestion des données manquantes et imputations multiples.....	68
2.2. Inférence causale, données observationnelles et score de propension	71
2.3. Élaboration d'un score prédictif et analyses de survie avec risques compétitifs.....	72
2.3.1. Modèle de Cox avec censure à droite des risques compétitifs.....	72
2.3.2. Modèle de Fine et Gray.....	73
2.4. Choix du critère de jugement	74
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	76
BIBLIOGRAPHIE.....	78

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Principales formes de cardiomyopathies	18
Figure 2 : Tissu nodal	19
Figure 3 : Principales manifestations cardiaques observées dans les maladies neuromusculaires	21
Figure 4 : Atteintes cardiaques en fonction du type de maladie neuromusculaire	27

ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNn	ADN nucléaire
ADNmt	ADN mitochondrial
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
DMB	Dystrophie Musculaire de Becker
DMD	Dystrophie Musculaire de Duchenne
ECG	Electrocardiogramme
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
MAR	Missing at random ou manquante de façon aléatoire
MELAS	Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (ou encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accident vasculaire cérébral)
MERRF	Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers ou épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées
MICE	Multivariate imputation by chained equations ou imputation multivariée par équations chaînées
MNAR	Missing not at random ou manquante de façon non aléatoire
MCAR	Missing completely at random ou manquante de façon complètement aléatoire
HAS	Haute autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IPTW	Inverse-probability-of-treatment weighting ou pondération par l'inverse du score de propension
HR	Hazard ratio ou rapport des taux de risques instantanés
LOCF	Last observation carried forward ou dernière observation rapportée
PNDIS	Protocole national de diagnostic et de soins

INTRODUCTION

Les maladies dites rares touchent moins d'une personne sur 2 000 et posent de ce fait des problèmes spécifiques liés à cette rareté, en soin et en recherche. Actuellement, on dénombre plusieurs milliers de maladies rares et de nouvelles sont encore identifiées régulièrement.

Parmi ces maladies rares, on compte plusieurs centaines de maladies neuromusculaires différentes tant par leurs origines (principalement primitives, plus rarement secondaires) que par la sévérité de l'atteinte et les complications qu'elles entraînent. Ces complications peuvent être de nature différente et toucher le système moteur, les fonctions cardiaques et respiratoires ou encore le système digestif.

Les maladies neuromusculaires englobent donc un large éventail de phénotypes, mais on retrouve très souvent une atteinte cardiaque, pouvant mener à une insuffisance cardiaque ou des complications rythmiques. Celle-ci peut concerner le tissu électrique synchronisant les battements du cœur (troubles du rythme ou de la conduction), le tissu musculaire du cœur (cardiomyopathie) qui permet sa contraction ou les deux. Bien que l'on ait largement amélioré nos connaissances au cours des trente dernières années, de nombreuses lacunes subsistent sur la meilleure prise en charge cardiaque à envisager.

Les maladies neuromusculaires, et plus largement les maladies rares, font l'objet d'un manque de connaissances à la fois scientifiques et médicales. Les politiques de recherche et de santé publique ne s'en sont emparé que récemment. Pour la majorité d'entre elles aucun traitement curatif n'est disponible, cependant la qualité de vie et même l'espérance de vie pourraient être améliorées par une prise en charge mieux adaptée. Le développement relativement récent que connaissent les études d'histoire naturelle, les bases de données pathologies spécifiques, les observatoires et les registres devraient permettre d'apporter des réponses dans un futur proche.

Idéalement, tirer des conclusions sur des relations de cause à effet (inférence causale) s'effectue à l'aide d'essais cliniques randomisés, mais des approches d'inférence causale à l'aide de données d'observation sont également établies. D'ailleurs, on peut citer, dans l'histoire de la médecine, de grandes avancées basées sur l'observation : de Pierre Charles Alexandre Louis qui démontre en

1835 l'inutilité des saignées dans les pneumonies à John Snow qui identifia en 1854 la source de l'épidémie de choléra qui se répand à Londres.

Néanmoins, dans toute étude d'évaluation, des erreurs systématiques, appelés des biais, peuvent altérer la validité des résultats. Trois grandes catégories de biais peuvent être identifiées : le biais de sélection, le biais de classement et le biais de confusion. Le biais de sélection est directement lié à la constitution de l'échantillon et aux procédures de recrutement alors que le biais de classement (ou d'information) est lié à la mesure de l'exposition ou au critère de jugement. Le biais de confusion, quant à lui, impacte l'association entre l'exposition et le critère de jugement. Dans les études observationnelles, le biais de confusion est celui qui nécessite le plus d'attention. Ceci est d'autant plus difficile que les connaissances du domaine d'application sont encore limitées.

Cette thèse cherche donc à appliquer des outils d'analyse statistique à des données observationnelles issues de registre ou de cohorte de patients atteints de maladies neuromusculaires pour en améliorer la prise en charge cardiaque.

Le premier travail de recherche a consisté à déterminer la prévalence de l'hypertension artérielle dans les maladies mitochondriales, à l'aide de données rétrospectives de patients atteints de maladies mitochondriales génétiquement prouvées collectées à L'Institut de Myologie de la Pitié-Salpêtrière et au département de cardiologie de l'hôpital Cochin entre 2000 et 2016. L'objectif était de déterminer si les patients atteints de maladies mitochondriales avaient un risque accru d'hypertension artérielle.

Le deuxième travail de recherche a visé à développer et valider un modèle de prédiction pour estimer le risque à 5 ans de mort subite et/ou de trouble du rythme cardiaque dans les laminopathies, à l'aide des données observationnelles rétrospectives et prospectives provenant d'un registre national français, et d'autres pays.

Le dernier travail de recherche a eu pour but de déterminer si l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) plus tôt que recommandé par les directives de pratique professionnelle améliorerait les résultats cardiaques à long terme des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMB) et présentant une cardiomyopathie

en l'absence de manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque. Pour cela, nous avons utilisé les données observationnelles rétrospectives issues d'un registre conçu et organisé par le service de cardiologie de l'hôpital Cochin et les unités de neurologie de l'Institut de myologie et des hôpitaux de la Pitié-Salpêtrière et de Garches.

A travers ces travaux, nous explorons donc l'atteinte cardiaque dans les maladies neuromusculaires depuis la prévalence d'évènements cardiaques jusqu'à la mise en place de traitements préventifs, en passant par l'identification de facteurs prédictifs.

ÉTAT DE L'ART

1. Type de manifestations cardiaques

Dans les maladies neuromusculaires, les manifestations cardiaques peuvent concerner le tissu musculaire (ou myocarde) d'une part, le système électrique du cœur d'autre part, ou les deux. Souvent, les patients restent asymptomatiques pendant des années, mais ces atteintes finissent par évoluer vers une insuffisance cardiaque ou des événements rythmiques graves. Pour les maladies à risque, un suivi cardiologique régulier est indispensable et permet de détecter les anomalies et de les prendre en charge précocement, voire de les prévenir.

1.1. Atteinte myocardique

Les anomalies musculaires cardiaques touchent directement les cellules du myocarde avec des physiopathologies complexes, souvent spécifiques de la cause génétique mais avec des éléments communs également. Ces cellules peuvent dysfonctionner ou être détruites, entraînant une perte de la force du muscle cardiaque. On parle alors de cardiomyopathie. Quand la structure et la fonction, du myocarde présentent des anomalies en dehors de toute autre cause de cardiomyopathie, on parle d'atteinte primitive. Ces atteintes empêchent le cœur de fonctionner normalement, et de jouer efficacement son rôle de pompe permettant la circulation du sang dans l'ensemble de l'organisme.

Les principaux types de cardiomyopathies sont les suivants³² :

- La cardiomyopathie dilatée (la plus fréquente dans les maladies neuromusculaires) se caractérise par une dilatation du ventricule gauche et parfois d'autres cavités cardiaques et une diminution de la fonction systolique définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45%.

- La cardiomyopathie hypertrophique se manifeste par un épaissement anormal des parois des cavités cardiaques, habituellement supérieur à 15mm, le plus souvent asymétrique et parfois compliqué d'obstruction, d'insuffisance cardiaque diastolique ou systolique et de troubles du rythme ventriculaire.
- La cardiomyopathie restrictive est marquée par une rigidification du muscle cardiaque sans épaissement se compliquant d'anomalie de la fonction diastolique avec des pressions de remplissage élevées, le plus souvent du fait de l'accumulation de matériel anormal dans le secteur intercellulaire, comme dans les amyloses.

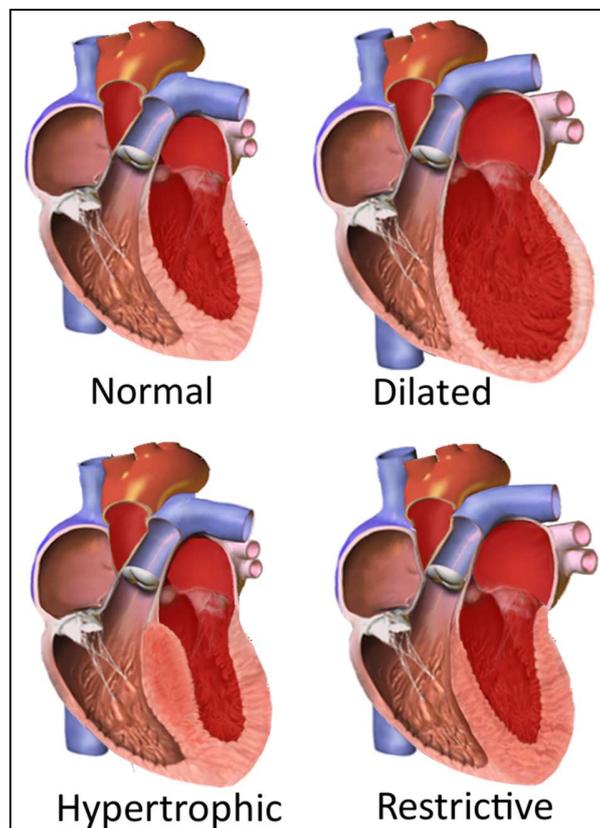


Figure 1 : Principales formes de cardiomyopathies

En haut à gauche : un cœur normal - En haut à droite : une cardiomyopathie dilatée - En bas à gauche : une cardiomyopathie hypertrophique - En bas à droite : une cardiomyopathie restrictive.

Source : « Major categories of cardiomyopathy » by Npatchett
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Major_categories_of_cardiomyopathy.png#filelinks

Le ventricule gauche est souvent touché le premier. La perte de la fonction systolique ou diastolique a des conséquences hémodynamiques caractérisées par des anomalies de débit et de pression perturbant la fonction circulatoire dans l'organisme. Les tissus et les organes ne sont plus irrigués correctement à des stades avancés. Au début, le cœur est en capacité de s'adapter aux anomalies myocardiques, aussi les difficultés engendrées par l'atteinte ventriculaire ne produisent pas tout de suite de symptômes. La progression de l'atteinte musculaire entraîne souvent une majoration du dysfonctionnement ventriculaire et génère une insuffisance cardiaque se manifestant par des symptômes, tels qu'une dyspnée, de la fatigue, des œdèmes.

1.2. Les troubles électriques

Les troubles électriques touchent le tissu conducteur cardiaque qui génère et diffuse un signal électrique assurant la synchronisation des battements cardiaques. Le signal électrique est émis dans le nœud sinusal, puis transmis au nœud auriculo-ventriculaire et enfin aux branches du faisceau de His. Il est transmis des oreillettes aux ventricules en $\frac{1}{4}$ de secondes et est distribué dans toutes les cellules musculaires des ventricules.

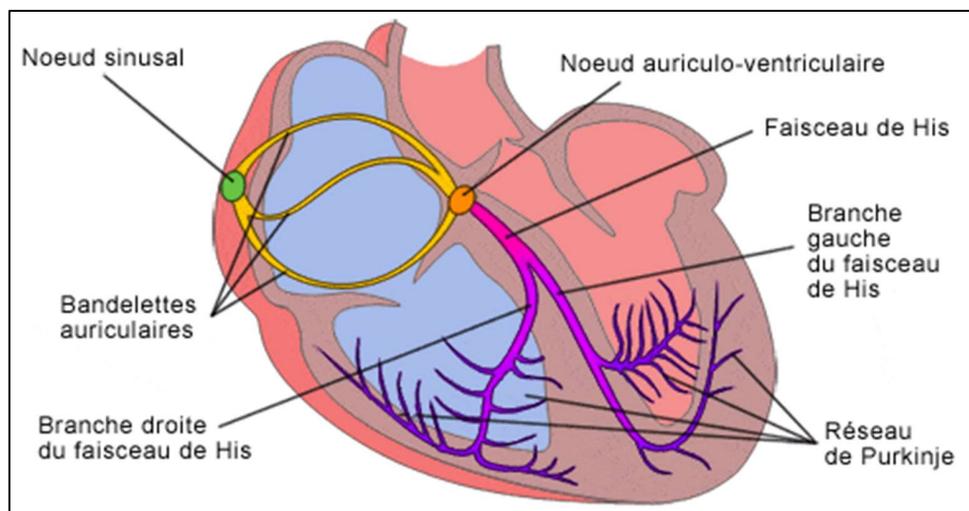


Figure 2 : Tissu nodal

Source : « Système de conduction électrique du cœur » by Assistant INHALO
<https://inhalotherapie.com/wp-content/uploads/2015/02/systeme-conduction-coeur.gif>

1.2.1. Les troubles de la conduction cardiaque

Les troubles de la conduction cardiaque sont dus à une propagation altérée du signal électrique, impactant ainsi la fréquence et la régularité et potentiellement l'efficacité de l'activité mécanique. On peut observer un simple ralentissement ou un blocage complet du signal électrique. Dans certaines pathologies, il peut arriver que l'onde électrique ne puisse plus atteindre les ventricules, on parle alors de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet qui peut avoir pour conséquence un arrêt cardiaque ou une mort subite.

1.2.2. Les troubles du rythme cardiaque

Les troubles du rythme cardiaque entraînent des modifications dans la régularité et/ou la fréquence du rythme cardiaque. Ils ne sont pas nécessairement associés à un trouble de la conduction. Différents profils existent : une bradycardie désigne un rythme cardiaque ralenti, une tachycardie désigne un rythme cardiaque plus rapide et une arythmie désigne un rythme cardiaque désordonné.

Au niveau des ventricules

L'apparition d'un trouble du rythme dans les ventricules est principalement liée à la présence de fibrose. La tachycardie ventriculaire désigne une augmentation du rythme des contractions des ventricules, empêchant une contraction complète et ne lui permettant pas de se vider correctement. Le débit sanguin et l'efficacité du cœur se trouvent diminués, ce qui peut provoquer un arrêt cardiaque notamment quand la tachycardie est très rapide et/ou dégénère en fibrillation ventriculaire.

Au niveau des oreillettes

Un autre trouble du rythme cardiaque possible est la fibrillation auriculaire. Il s'agit d'une arythmie provoquant des contractions désordonnées des oreillettes. Les ventricules se remplissent de manière moins efficace. L'une des conséquences possibles est alors la

formation de caillots (par stagnation du sang liée à la perte de la systole atriale) puis l'accident vasculaire si les caillots sont libérés dans la circulation.

1.3. Autre manifestation cardiovasculaire : l'hypertension

La pression ou tension artérielle correspond à la pression exercée par le sang sur les artères. On distingue la pression artérielle systolique (pression maximale, lorsque le ventricule gauche expulse le sang) et la pression diastolique (pression minimale, lorsque le ventricule se relâche). On parle d'hypertension quand la pression systolique est supérieure à 140 mmHg.

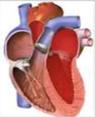
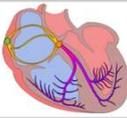
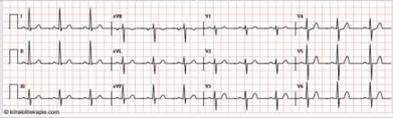
Cardiomyopathies			Troubles électriques		
Dilatée	Hypertrophique	Restrictive	Troubles de la conduction	Arythmies ventriculaires	Arythmies supra-ventriculaires
					
Insuffisance cardiaque			Mort subite		Accident Vasculaire Cérébral

Figure 3 : Principales manifestations cardiaques observées dans les maladies neuromusculaires

Source : « Major categories of cardiomyopathy » by Npatchett
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Major_categories_of_cardiomyopathy.png#filelinks

Source : « Système de conduction électrique du cœur » by Assistant INHALO
<https://inhalotherapie.com/wp-content/uploads/2015/02/systeme-conduction-coeur.gif>

Source : « Electrocardiogramme standard » by Assistant INHALO
<https://inhalotherapie.com/wp-content/uploads/2015/02/systeme-conduction-coeur.gif>

2. Diagnostic des manifestations cardiaques

Une évaluation régulière de la fonction cardiaque est nécessaire au dépistage précoce des anomalies, notamment chez des patients encore asymptomatiques. En plus de l'examen clinique, une exploration cardiaque structurée et fonctionnelle permet d'évaluer la nature de l'atteinte cardiaque et d'orienter au mieux la prise en charge.

2.1. L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est un examen non invasif et indolore qui enregistre, via des électrodes, les impulsions électriques du cœur au repos. Il permet de s'assurer que le signal électrique est bien transmis des oreillettes vers les ventricules et que les cavités se contractent correctement, avec un rythme, une fréquence et une durée adéquats.

2.2. Le Holter ECG

Le Holter est un appareil portable permettant de réaliser un ECG sur une période plus longue, permettant ainsi de détecter des anomalies paroxystiques. L'ECG est enregistré et confronté aux symptômes ressentis par le patient durant la période étudiée.

2.3. L'électrocardiogramme d'effort

Cet examen permet d'étudier, le rythme cardiaque et l'activité électrique lors d'un effort gradué.

2.4. L'exploration électrophysiologique

Afin d'analyser plus finement des anomalies électriques détectées à l'ECG, une exploration électrophysiologique dite du faisceau de His peut être envisagée. Il s'agit d'un examen invasif, nécessitant une hospitalisation en ambulatoire. A l'aide d'une sonde, acheminée jusqu'au cœur en passant par une veine périphérique, l'activité électrique du cœur est enregistrée en différents

points, avant et après stimulation de certains points du cœur par la sonde. Cet examen permet de rechercher l'origine des anomalies identifiées par d'autres examens préalables.

2.5. L'échocardiographie

Une échocardiographie permet de visualiser les structures cardiaques et de mesurer leurs caractéristiques. Grâce à cet examen, il est possible de quantifier la force de contraction des cavités cardiaques, et plus particulièrement celle du ventricule gauche. L'échocardiographie permet notamment d'identifier les cardiomyopathies. Cet examen permet aussi de calculer la fraction d'éjection ventriculaire, un indicateur essentiel de la progression de l'atteinte et notamment de la dysfonction du ventricule gauche. L'échocardiographie est non invasive et indolore puisqu'elle utilise les ultrasons.

2.6. La scintigraphie myocardique

En plus de permettre une mesure précise de la fraction d'éjection ventriculaire, cet examen permet d'étudier la perfusion myocardique et d'évaluer les conséquences fonctionnelles d'éventuelles rétrécissements de la lumière des artères coronaires.

2.7. L'imagerie par résonance magnétique

Cet examen permet d'obtenir des images tridimensionnelles de la structure cardiaque et d'étudier, outre l'anatomie et la fonction myocardique, sa structure tissulaire, notamment pour rechercher de la fibrose (rehaussement tardif, anomalies du signal T1) ou de l'inflammation (anomalies signal T2).

3. Prise en charge cardiologique

L'atteinte cardiaque doit être évaluée le plus tôt possible afin d'identifier d'éventuelles anomalies cardiaques idéalement lorsque le patient est encore asymptomatique avant la survenue d'événements pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Une identification et un diagnostic précoces permettront une meilleure prise en charge avec un suivi adapté et l'utilisation de traitements pouvant ralentir la progression des anomalies cardiaques ou prévenir leurs conséquences comme la survenue d'arrêts cardiaques.

3.1. Prise en charge des troubles de conduction

Il s'agit de poser de manière préventive un dispositif cardiaque implantable (pacemaker) qui induit une stimulation du rythme cardiaque lorsque c'est nécessaire. Il analyse continuellement le rythme cardiaque et envoie une stimulation électrique en cas d'interruption de la conduction ou de ralentissement excessif du rythme cardiaque.

3.2. Prise en charge des troubles du rythme

Certains de ces troubles sont sans gravité. D'autres en revanche, peuvent désorganiser totalement les battements cardiaques, engageant le pronostic vital de la personne qui en souffre. Différentes prises en charge sont envisageables.

Les médicaments anti-arythmiques

Les médicaments anti-arythmiques préviennent la survenue et la récurrence des troubles du rythme. Les bêtabloquants par exemple diminuent les occurrences de troubles du rythme que ce soit au niveau des oreillettes ou des ventricules. D'autres médicaments comme l'amiodarone permettent de lutter contre les troubles du rythme chez les patients avec une fonction cardiaque systolique altérée, du fait notamment de cardiomyopathies avancées.

Les médicaments anticoagulants

En cas de troubles du rythme auriculaire, une mauvaise circulation du sang dans les oreillettes et notamment l'auricule gauche peut engendrer la formation de caillots sanguins. Les médicaments anticoagulants, dits aussi anti-thrombotiques, peuvent prévenir cette complication et la survenue d'embolies secondaires.

Les procédures d'ablation

Le plus souvent lorsque les traitements médicamenteux ne sont pas suffisamment efficaces et plus rarement en première intention, des procédures d'ablation par cathétérisme peuvent s'avérer nécessaires. Il s'agit de détruire par le froid ou l'utilisation de courant électrique les tissus cardiaques pathologiques à l'origine des signaux électriques inopportuns.

Le défibrillateur automatique implantable

Le défibrillateur implantable permet de prévenir la mort subite en rapport avec des troubles du rythme ventriculaire. Lorsque le dispositif identifie une anomalie rapide du rythme ventriculaire, un choc électrique interne ou une stimulation rapide permettent de stopper l'arythmie. Ce dispositif permet une prise en charge des troubles rythmiques d'une part et des troubles conductifs d'autre part pour les modèles classiques et uniquement les troubles du rythme pour les modèles sous cutanés.

3.3. Traiter les conséquences de la cardiomyopathie

Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge des cardiomyopathies est à la fois préventive et symptomatique. Elle repose sur les différentes classes de médicaments utilisés pour améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Il peut s'agir d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, de

bêtabloquants, d'anti-aldostérone ou du sacubitril. En préventif, les IEC sont les traitements les plus utilisés en première intention.

La transplantation cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque résistante aux traitements médicaux, une transplantation cardiaque peut être considérée. Cette intervention chirurgicale permet de remplacer le cœur malade par un cœur sain et peut être envisagée chez les patients neuromusculaires ambulatoires avec une fonction respiratoire préservée.

L'assistance circulatoire

À un stade avancé, si les traitements ne suffisent plus, une assistance circulatoire mécanique peut être utilisée pour suppléer le travail d'un ou des deux ventricules, plus souvent le gauche. Il s'agit d'une pompe, implantée le plus souvent à la pointe du myocarde, qui aspire dans le ventricule gauche le sang riche en oxygène que le cœur ne peut plus propulser dans l'organisme et l'envoie dans l'aorte.

3.4. Les mesures complémentaires

D'autres mesures, et notamment dans les maladies musculaires, contribuent à la prise en charge cardiologique. On peut citer les prises en charge respiratoire, orthopédique et nutritionnelle.

4. Focus sur trois pathologies neuromusculaires

L'atteinte cardiaque chez les patients atteints de maladies neuromusculaires tombe généralement dans l'une des deux grandes catégories que sont les cardiomyopathies et les anomalies de conduction et/ou rythmiques. La gravité et l'apparition des complications cardiaques varient considérablement d'une maladie à l'autre.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de cette thèse s'articulent autour de trois pathologies neuromusculaires : la DMB, les laminopathies et les maladies mitochondriales. La figure ci-dessous recense les principales atteintes cardiaques pour ces pathologies.

	Cardiomyopathie	Troubles de la conduction	Troubles du rythme ventriculaire	Troubles du rythme supraventriculaire
Dystrophie musculaire de Becker	+++	+	+/-	+/-
Laminopathies	++	+++	+++	++
Maladies mitochondriales	+++	+++	+	+/-

Figure 4 : Atteintes cardiaques en fonction du type de maladie neuromusculaire

4.1. La dystrophie musculaire de Becker

4.1.1. Généralités

La DMB a été décrite comme une maladie distincte de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) pour la première fois par le Professeur Becker en 1955.¹⁰ Il s'agit d'une maladie dégénérative héréditaire récessive liée à une mutation du gène *DMD* sur le chromosome X.⁵⁴ Il en résulte une altération de la synthèse de la dystrophine, une protéine indispensable au maintien de l'architecture cellulaire, localisée sous la membrane des fibres musculaires. Pour cette maladie, l'incidence à la naissance est de 1 / 31 000 garçons et sa prévalence de 6 / 1 000 000.¹⁵

Les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de douze ans en moyenne, mais sont parfois beaucoup plus tardifs. Les premiers signes caractéristiques concernent les membres inférieurs avec une fatigabilité à la marche, des difficultés à se relever, puis une démarche dandinante sur la pointe des pieds, pouvant entraîner une perte de la marche autonome.

Dans un second temps, une insuffisance respiratoire de gravité variable peut survenir et une cardiomyopathie apparaît en général, même si, parfois, elle peut être au premier plan.

Sans prise en charge spécifique, l'âge moyen de décès est de 42 ans.⁴

4.1.2. Tableau cardiaque

La fréquence des atteintes cardiaques dans la DMB est de 60% à 75% et l'âge moyen d'apparition de l'atteinte cardiaque est de $28,7 \pm 7,1$ ans.^{39,73} Il existe différentes manifestations cardiaques allant de signes très subtils à une cardiomyopathie sévère nécessitant une transplantation cardiaque.⁸⁶ Une dégradation progressive de la fonction ventriculaire gauche chez les patients entraîne des tableaux de cardiomyopathies hypokinétiques, parfois associées à une dilatation cavitaire. La cardiomyopathie dans la DMB est due à une dégénérescence diffuse et à une fibrose myocardique ventriculaire en particulier dans la région inféro-latérale et dans le tissu de conduction.⁷³ Jusqu'à un tiers des patients développent une cardiomyopathie dilatée avec des symptômes d'insuffisance cardiaque.

4.1.3. Prise en charge cardiologique

Etant donné que l'atteinte cardiaque peut apparaître tardivement par rapport à l'atteinte musculaire, un suivi cardiaque régulier est essentiel pour déceler précocement toute anomalie ou prendre en charge le plus tôt possible toute aggravation.

Une surveillance (comprenant un ECG et un échocardiographie) tous les deux ans est préconisée pour une forme de DMB avec fonction cardiaque normale et un suivi annuel est recommandé pour les patients avec une FEVG < 55%.

D'après le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la DMB publié en Novembre 2019 par la Haute Autorité de Santé (HAS), le traitement des cardiomyopathies repose sur les traitements d'insuffisance cardiaque et notamment les IEC.⁴³ Ce PNDS précise cependant que cette recommandation se fait en l'absence de données issues de la population de DMB. Elle est basée sur un faisceau d'arguments qui sont les suivants :

- Il existe des données issues de la population de DMD sur l'efficacité des IEC,
- L'impact de l'atteinte cardiaque sur le pronostic est important,
- Les IEC présentent une bonne sécurité et une bonne tolérance,
- Les symptômes sont souvent sous-estimés.

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, la prise en charge préconisée est la même que celle de la population générale pour les cardiomyopathies dilatées, pouvant aller d'un défibrillateur implantable à une greffe cardiaque en passant par une assistance circulatoire.

4.2. Les laminopathies

4.2.1. Généralités

Les laminopathies sont un groupe hétérogène de maladies causées par des mutations dans le gène *LMNA*, codant pour les lamines A et C, des protéines de l'enveloppe nucléaire. Les lamines polymérisent pour former un maillage qui participe à la structure du noyau des cellules, en stabilisant son enveloppe. Elles jouent également un rôle régulateur dans la transcription et la régulation de l'acide désoxyribonucléique (ADN).⁸⁹

Le gène *LMNA* est localisé sur le chromosome 1 et plus de 450 mutations dans ce gène ont été décrites et sont impliquées dans une gamme de maladies, qui diffèrent dans leur expression phénotypique et affectent divers systèmes organiques, y compris les muscles, les tissus adipeux et les nerfs périphériques.¹⁷ Le plus souvent, les laminopathies touchent le muscle strié pouvant ainsi altérer la fonction locomotrice, la fonction respiratoire, ainsi que la fonction cardiaque, avec une sévérité et une évolution variables.

4.2.2. Tableau cardiaque

Les laminopathies s'expriment principalement sous la forme de cardiomyopathies dilatées avec un substrat arythmogène très fort et un risque élevé de mort subite. Le plus souvent, des manifestations électriques précèdent une dysfonction systolique, notamment des troubles du rythme supraventriculaire et des anomalies de la conduction pouvant évoluer vers des BAV complets.^{66,76} L'apparition secondaire d'une dysfonction systolique importante est fréquente et évolue vers une insuffisance cardiaque terminale chez environ 20 % des porteurs de la mutation.

4.2.3. Prise en charge cardiologique

Les laminopathies sont donc caractérisées par un pronostic cardiaque sévère avec un risque très élevé de mort subite, principalement en rapport avec des troubles du rythme ventriculaire.

Habituellement, le seuil recommandé pour l'implantation d'un défibrillateur chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée est une FEVG inférieure à 35%. Dans le cas des laminopathies, la difficulté réside dans le fait que les troubles du rythme apparaissent avant que la FEVG n'atteigne ce seuil. Un diagnostic précoce est donc primordial pour positionner la prise en charge en amont de la survenue des événements rythmiques et permettre aux patients de bénéficier de mesures préventives. Des indications d'implantation de défibrillateurs en prévention primaire très spécifiques ont été validées dans les laminopathies, chez les patients avec au moins 2 des 4 facteurs de risque suivants : sexe masculin, tachycardie ventriculaire non soutenue, type de mutation (non faux-sens) et FEVG inférieure à 45%.^{2,72,76}

4.3. Les myopathies mitochondriales

4.3.1. Généralités

Les maladies mitochondriales regroupent un ensemble hétérogène de maladies ayant un impact sur la structure ou la fonction des mitochondries à la suite de mutations d'ADN nucléaire (ADNn) ou d'ADN mitochondrial (ADNmt). Leur prévalence est estimée à environ 1 / 5 000.¹⁹

Le spectre clinique des maladies mitochondriales est large avec à la fois l'implication d'organes isolés et plus fréquemment des atteintes multi-systémiques. La maladie peut se déclarer à tout âge et dans presque tous les organes, principalement parmi ceux ayant des besoins énergétiques élevés, comme le cerveau, les yeux, les muscles squelettiques et le cœur.^{63,94}

4.3.2. Tableau cardiologique

Des études d'histoire naturelle ont démontré que l'implication cardiaque dans les mitochondriopathies est progressive et est un prédicteur de la morbidité et de la mortalité précoce.^{58,82}

Plus de 250 mutations d'ADNmt pathogènes différentes ont été rapportées chez l'homme, souvent en association avec une maladie cardiaque, qui va de la cardiomyopathie aux troubles du rythme, en passant par les maladies de conduction et la pré-excitation ventriculaire. A noter qu'en raison de la variabilité du génome mitochondrial et d'un manque d'adhérence à des critères stricts pour déterminer la pathogénicité des mutations, les prévalences des différentes manifestations cardiaques restent difficiles à déterminer. Néanmoins, il est possible de décrire les phénotypes cardiaques associés à certaines mutations spécifiques pathogènes de l'ADNmt.⁹

Par exemple, les manifestations cardiaques et neurologiques sont les causes de décès prématuré les plus fréquentes chez les patients atteints de maladie mitochondriale due à la mutation m.3243A>G, tandis que la mort subite, souvent avec une étiologie cardiaque suspectée, est parfois rapportée.⁶¹ On observe dans cette population de patients des cardiomyopathies hypertrophiques le plus souvent mais aussi parfois dilatées et rarement restrictives associées ou non à des troubles de la conduction et une pré-excitation ventriculaire.

4.3.3. Prise en charge cardiologique

Aucun traitement médicamenteux actuel n'a montré un bénéfice clinique clair dans les critères de jugement principaux chez les patients atteints de maladies mitochondriales.⁷⁰

Les programmes d'entraînement par exercices de résistance et d'endurance améliorent tous les deux les symptômes de la maladie, mais les effets sur la structure et la fonction cardiaques restent actuellement inconnus, et les bénéfices sont perdus lors de l'arrêt du programme.^{67,91}

Les patients atteints de maladie mitochondriales restent à risque de développer des troubles cardiaques et les lignes directrices actuelles pour traiter les facteurs de risque doivent être suivies.

RÉSULTATS

1. Article 1 : Une étude de prévalence

1.1. Résumé

Les maladies mitochondriales sont des maladies métaboliques fréquentes qui concernent 2,5 individus sur 10000 et qui présentent deux substrats génétiques possibles : par mutations de l'ADNn ou de l'ADNmt. L'âge de survenue et les symptômes sont extrêmement variables et tous les tissus peuvent être touchés, même si les organes les plus énergivores, comme les muscles et donc le cœur, sont les plus concernés. La pathologie peut se restreindre à un tissu ou être multi-systémique.

Dans des cohortes, de petites tailles, de patients atteints de maladies mitochondriales porteuses de mutations spécifiques de l'ADNmt, telles que m.3243A>G (MELAS - mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes ou encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accident vasculaire cérébral) et m.8344A>G (MERRF - Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers ou épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées), une prévalence élevée de l'hypertension artérielle a déjà été rapportée. De plus, dans la population générale, plusieurs études épidémiologiques ont montré une transmission maternelle excessive de l'hypertension, soulevant l'hypothèse d'un rôle possible joué par les mitochondries et l'ADNmt, qui sont transmis exclusivement par la mère. Cependant, la prévalence de l'hypertension artérielle dans les maladies génétiques mitochondriales en général reste inconnue.

Entre janvier 2000 et mai 2014, une équipe de cliniciens français de l'Institut de Myologie à La Pitié-Salpêtrière ou du département de cardiologie de l'hôpital Cochin, a inclus de manière rétrospective des patients atteints de maladies mitochondriales diagnostiquées génétiquement. Des données d'exploration clinique, génétique et cardiaque, y compris la mesure de la pression artérielle, ont été collectées.

Parmi les 260 patients inclus dans l'étude (âge moyen = 44 ± 15 ans, femmes = 158), 108 (41,5%) présentaient une hypertension artérielle. La prévalence de l'hypertension selon le sexe et l'âge

était plus élevée que celle observée dans la population générale (cohorte de référence Esteban) pour tous les groupes, et particulièrement les plus jeunes. Pour cela, nous avons utilisé des ratios de prévalence standardisés. La prévalence de l'hypertension était également significativement plus élevée chez les patients présentant des mutations MELAS (66%) et MERRF (61%).

L'étude a également montré (via un modèle à variables multiples avec élimination successive basé sur le test du rapport de vraisemblance) que, chez les patients présentant une mutation MELAS, la présence d'hypertension était significativement associée à l'âge et à l'hétéroplasmie de la mutation dans le sang.

Néanmoins, la physiopathologie de cette hypertension artérielle dans les maladies mitochondriales reste à déterminer, et, dans une perspective plus large, nos résultats fournissent une justification supplémentaire à la théorie selon laquelle le bagage génétique mitochondrial pourrait influencer l'épidémiologie de l'hypertension artérielle en population générale.

1.2. Article

Caroline Chong-Nguyen, Caroline Stalens, Yves Goursot, Wulfran Bougouin, Tanya Stojkovic, Anthony Béhin, Fanny Mochel, Nawal Berber, Bruno Eymard, Denis Duboc, Pascal Laforêt, et Karim Wahbi. 2020. « A High Prevalence of Arterial Hypertension in Patients with Mitochondrial Diseases ». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 43(3):478-85. doi: 10.1002/jimd.12195.

Références : 20,25,26,28,31,41,53,56,60,69,83,90,93,98,100,101,103-105 .



A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases

Caroline Chong-Nguyen^{1,2,3} | Caroline Stalens^{4,5} | Yves Goursot^{1,2,3} |
Wulfran Bougouin^{2,6,7} | Tanya Stojkovic³ | Anthony Béhin³ |
Fanny Moche^{8,9} | Nawal Berber³ | Bruno Eymard^{3,8} | Denis Duboc^{1,2,10} |
Pascal Laforêt^{3,8} | Karim Wahbi^{1,2,10}

¹Cardiology Department, AP-HP, Cochin Hospital, FILNEMUS, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord/Est/Ile de France, Paris, France

²Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Reference Center for Muscle Diseases Paris-Est, Myology Institute, Paris, France

⁴Paris Cardiovascular Research Centre (INSERM U970), Paris, France

⁵Medical Affairs Department, AFM-Telethon, Paris, France

⁶Medical Intensive Care Unit, AP-HP, Cochin Hospital, Paris, France

⁷Paris Cardiovascular Research Centre (PARCC), INSERM Unit 970, Paris, France

⁸Pierre et Marie Curie-Paris 6 University, Myology Institute, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

⁹Genetics Department, INSERM UMR S975, CNRS UMR7225, ICM, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

¹⁰INSERM Unit 970, Paris Cardiovascular Research Centre (PARCC), Paris, France

Correspondence

Karim Wahbi, Cardiology Department, Cochin Hospital, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France.
Email: karim.wahbi@aphp.fr

Communicating Editor: Manuel Schiff

Abstract

The prevalence of arterial hypertension in mitochondrial diseases remains unknown. Between January 2000 and May 2014, we retrospectively included patients with genetically proven mitochondrial diseases. We recorded clinical, genetic and cardiac exploration data, including the measure of arterial pressure. Among the 260 patients included in the study (mean age = 44 ± 15 years, women = 158), 108 (41.5%) presented with arterial hypertension. The prevalence of hypertension by sex and age was higher than that observed in the general population for all groups. The prevalence of hypertension was significantly higher in patients with MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) mutations (66%) and MERRF (myoclonus, epilepsy, ataxia with ragged ref fibres) mutations (61%). In patients with MELAS mutation, the presence of hypertension was significantly associated with age and mutation rate in the blood (odds ratio = 1.12; $P = .02$) in multivariate analysis. The prevalence of hypertension was more important in patients having a mitochondrial disease. The increased risk was more important in patient with MELAS or MERRF and depended on the rate of heteroplasmy.

KEYWORDS

arterial hypertension, genetic cardiac disease, MELAS, mitochondrial diseases

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; DNA, deoxyribonucleic acid; EF, ejection fraction; LV, left ventricular; MELAS, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; MERRF, myoclonus, epilepsy, ataxia with ragged ref fibres; mt, mitochondrial; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure.

Caroline Chong-Nguyen and Caroline Stalens contributed equally to this work.

1 | INTRODUCTION

Mitochondrial diseases are caused by mutations in nuclear or mitochondrial (mt) DNA¹ causing impairments of oxidative metabolism and adenosine triphosphate production. Numerous genes have been involved, encoding for components of the mitochondrial respiratory chain or factors regulating its metabolism. Their estimated prevalence is of 1:5000 with a clinical presentation that may appear at any age and in any organ, especially in the brain, skeletal muscle, and the heart.² Several clinical syndromes have been reported including chronic progressive ophthalmoplegia, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes or myoclonus, epilepsy, ataxia with ragged ref fibres.^{3,4}

In small populations with mitochondrial diseases carrying specific mutations in mtDNA, such as the m.3243A>G and m.8344A>G, a high prevalence of systemic hypertension has been reported, whose pathophysiology has been assumed to rely on impairments of vascular oxidative metabolism and subsequent endothelial dysfunction.⁵ Also, in the general population, several epidemiological studies have shown excess maternal transmission of essential hypertension, raising the hypothesis of a possible role played by multigenic mitochondrial background.⁶ The objective of this study was to determine whether patients with mitochondrial genetic diseases have an increased risk of arterial hypertension.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

We retrospectively identified and included patients of ≥ 18 years of age with genetically proven mitochondrial diseases, followed at the Myology Institute of Pitié Salpêtrière Hospital and/or the Department of Cardiology of Cochin Hospital between January 2000 and May 2016.

The patients' follow up routinely included ambulatory consultation with specialised neurologist and cardiologist, including an electrocardiogram and an echocardiography. We reviewed the patients' medical records and entered in a dedicated database the information relative to the clinical manifestation of their mitochondrial diseases, the results of genetic testing, cardiac explorations and blood pressure measurement at first referral to our centres. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were routinely measured by cardiologists in a standard way as recommended by the European Society of Cardiology⁷ with patients sitting or lying for at least 5 minutes, two measures done with an automatic device and an adjusted cuff to the arm with an interval of 1 minute and the lower measure considered as the reference one.

This study, which is in compliance with the ethical principles formulated in the Declaration of Helsinki, was approved by our local Ethics Committee. The patients gave their informed, written consent to participate.

2.2 | Definitions

We defined arterial hypertension as (a) measurement of SBP ≥ 140 mm Hg and/or DBP ≥ 90 mm Hg and/or 2) personal history of hypertension treated with antihypertensive medications. Criteria for the interpretation of electrocardiogram followed the recommendations formulated by professional societies.⁸ Left ventricular (LV) hypertrophy was defined as an LV mass >95 g/m² body surface area for women and >115 g/m² for men on echocardiogram. LV dilatation was defined as indexed LV end diastolic diameter >32 mm/m² body surface in women and >31 mm/m² in men. LV ejection fraction (EF) was measured using Simpson biplane method and systolic LV dysfunction was defined as an LVEF $<55\%$.⁹

2.3 | Statistical analysis

This study was analysed according to the STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) recommendation for observational studies. Continuous variables are presented as medians and interquartile ranges, and discrete variables are presented as counts and percentages. We verified the linearity of quantitative variables, using fractional polynomial regression. In the absence of linearity, continuous variables were dichotomized according to the cut-off value already accepted, if possible, otherwise using the median. Variables with a *P*-value less than .15 in the single variable analysis were included in a multiple variable model, using a backward selection based on the likelihood-ratio test, to determine the independent effect of patients' characteristics on the prevalence of hypertension. All tests were two-tailed, and *P*-values less than .05 were considered significant.

We compared to the Esteban study, which is a national cross-sectional study implemented in France between 2014 and 2016 among adults aged 18 to 74. The six-level classification of the pressure measured blood pressure in the Esteban study was performed according to the thresholds proposed by the European Society of Hypertension.

3 | RESULTS

3.1 | Study population

We retrospectively included in this study the 260 patients with a genetically proven mitochondrial disease referred

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

	All patients (n = 260)	Hypertension		P-value
		Absent (n = 152)	Present (n = 108)	
Male	102 (39)	56 (37)	46 (43)	.35
Age	44 (29-59)	39 (26-52)	51 (38-64)	<.0001
Cardiovascular assessment				
Heart rate	71 (64-77)	71 (64-76)	72 (63-80)	.22
Blood pressure				
Systolic	130 (115-140)	120 (110-130)	140 (130-149)	<.0001
Diastolic	71 (70-83)	70 (66-77)	80 (70-90)	<.0001
Personal history				
Atrial fibrillation	2 (1)	0 (-)	2 (2)	.17
Wolf Parkinson White	12 (5)	1 (1)	11 (10)	<.001
Conduction system disease ^a	25 (10)	20 (13)	5 (5)	.02
Premature ventricular contraction	17 (7)	7 (5)	10 (9)	.14
Echocardiogram				
LV hypertrophy	35 (13.4)	9 (5.9)	26 (24)	<.001
Interventricular septum, mm	9 (8-10)	8 (7-9)	10 (9-11)	<.0001
Posterior wall, mm	8 (7-10)	8 (7-9)	9 (8-10)	<.0001
LV ejection fraction, %	64 (60-65)	65 (60-65)	63 (60-65)	.005
LV systolic dysfunction	10 (4)	5 (3)	5 (5)	.75
Treatments				
Beta-blocker	48 (18)	12 (8)	36 (33)	<.001
ACE inhibitor or ARB	52 (20)	11 (7)	41 (38)	<.001
Calcium channel blocker	28 (11)	1 (1)	27 (25)	<.001
Diuretics	37 (14)	7 (5)	30 (28)	<.001
Central antihypertensive drugs	2 (1)	0 (-)	2 (2%)	.17

Note: Values are numbers (%) of observations or median (interquartile range).

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; AVB, atrioventricular block; LV, left ventricle.

^aConduction system disease included first degree AVB, right or left bundle branch block, second or third degree AVB.

to our institutions between January 2000 and May 2016. Their characteristics at first referral to our centres are presented in Table 1 and Table A1. Their median age at first presentation was 44 years [31-54] and 158 patients were women (60%). The distribution of mutations was as follows: single large-scale mtDNA deletions in 109 patients (42%), the *MT-TL1* m.3243A>G mutation in 64 (24%), the *MT-TKm.8344A>G* mutations in 23 (9%), other mtDNA point mutations in 30 (12%), and nuclear DNA mutations in 30 patients (11%) (Table A2).

3.2 | Prevalence of hypertension in the total study population

A total of 102 patients (39%) had arterial hypertension at first presentation. The prevalence of hypertension was 46%

and 37% in men and women, respectively, and increased with age range. Of these 102 patients, 85 had personal history of hypertension treated with antihypertensive medications, including 42, 27, and 16 receiving 1, 2, and ≥3 drugs, respectively. Patients with hypertension were significantly older (51 vs 39 years; $P < .0001$) and had higher prevalence of diabetes mellitus (40% vs 10%; $P < .001$), chronic renal failure (10% vs 2%; $P = .004$), and LV hypertrophy (31% vs 9%; $P < .001$) than others (Table 1).

Compared with individuals from the general population (national Esteban study),¹⁰ patients with mitochondrial diseases had significantly higher prevalence of arterial hypertension with a standardised prevalence ratio of 1.65 (95% confidence interval, CI = 1.33-1.97; $P < .001$) for the total study population, 1.47 (95% CI = 1.04-1.91; $P = .0335$) for men and 1.98 (95% CI = 1.46-2.49; $P < .01$) for women. The prevalence ratio for hypertension decreased with groups of

increasing age and was the greatest in patients aged <35 years, reaching 2.99 (95% CI = 1.30-4.69) (Table 2 and Table A3). Standardised prevalence ratio was significantly higher in patients with the m.3243A>G (95% CI = 2.4 [1.6-3.1]; *P* = .0003) and m.8344A>G (95% CI = 2.5 [1.1-3.8]; *P* = .0326) mutations but not for single deletions (95% CI = 1.0 [0.6-1.4]; *P* = .98), other mitochondrial DNA point mutations (95% CI = 1.4 [0.5-2.3]; *P* = .34), and nuclear DNA mutation (95% CI = 1.8 [0.9-2.7]; *P* = .09).

3.3 | Prevalence of hypertension according to mutation type

Patients with the m.3243A>G and m.8344A>G mutations had significantly higher prevalence of hypertension than other patients with other types of mutations (Table 3, Figure 1). The prevalence of hypertension increased in groups of increasing age for all types of mutations.

TABLE 2 Prevalence of arterial hypertension in the study population according to age compared to the Esteban study population

Age, y	Arterial hypertension		
	Study population (n = 260)	Esteban study (n = 2169)	Prevalence ratio (95% confidence interval)
<35	12 (4.8)	32 (6.3)	2.36 (1.02-3.69)
35-44	22 (38.6)	62 (12.9)	3.01 (1.75-4.27)
45-54	33 (55.9)	114 (28.6)	1.96 (1.29-2.63)
55-64	24 (58.5)	259 (53.2)	1.10 (0.66-1.54)
65-74	10 (66.7)	197 (67.8)	0.98 (0.37-1.60)
≥75	100.0	—	—

Note: Values are numbers (%) of observations.

TABLE 3 Prevalence of hypertension according to mutation type and age

Age, y	Total population	Mutations				
		Mitochondrial (n = 226)				
		Single deletions (n = 109)	m.3243A>G (n = 64)	m.8344A>G (n = 23)	Others (n = 30)	Nuclear (n = 34)
<35	81	3 (8)	3 (25)	2 (33)	2 (13)	2 (25)
35-54	116	12 (26)	26 (76)	8 (67)	2 (29)	7 (41)
55-74	56	9 (41)	10 (67)	3 (75)	6 (86)	6 (75)
≥75	7	2 (100)	3 (100)	1 (100)	0 (—)	1 (100)
All	260	26 (24)	42 (66)	14 (61)	10 (33)	16 (47)

Note: Values are numbers (% in each subgroup according to age and mutation type) of observations.

Logistic regression analysis showed an independent association between hypertension and mutation type (*P* < .0001) and age (odds ratio, OR = 1.07; 95% CI = 1.05-1.10; *P* < .0001) but not male sex (OR = 1.73; 95% CI = 0.94-3.18; *P* = .078). ORs for the presence of hypertension were 6.91 (95% CI = 3.22-14.84) for patients with m.3243A>G, 6.07 (95% CI = 2.11-17.50) for patients with m.8344A>G and 3.09 (95%

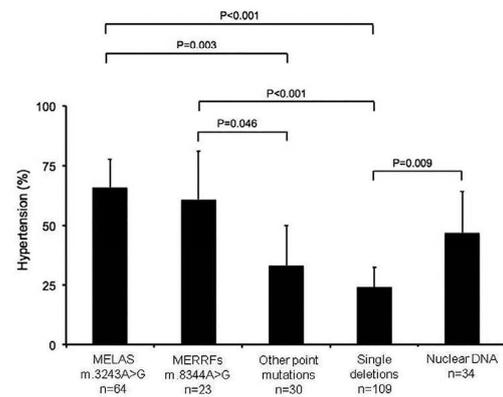


FIGURE 1 Prevalence of hypertension according to the type of mutation. The bars correspond to the standard deviations

TABLE 4 Association between hypertension and age, gender and mutation load in patients with the m.3243A>G mutation

	Odds ratio	<i>P</i> -value
Male sex	1.91 (0.25-14.36)	.528
Age	1.21 (1.07-1.38)	.003
Mutation load in the blood	1.12 (1.02-1.23)	.020
Mutation load in urine	0.96 (0.91-1.01)	.163

CI = 1.25-7.62) for patients with nuclear genes mutations as compared with patients with single large-scale mutations.

3.4 | Association between mutation load and hypertension in patients with the m.3243A>G mutation

Among patients with the m.3243A>G mutation, hypertension was independently associated with mutation load in the blood (OR = 1.12; $P = .020$) and age (OR = 1.21; $P = .003$), but not with male sex or mutation load in urine (Table 4).

4 | DISCUSSION

Our study provides evidence of a significant increase of the likelihood to develop arterial hypertension for patients with mitochondrial diseases as compared with the general population, which was particularly significant in the youngest groups of patients and in carriers of the m.3243A>G and m.8344A>G mutations, independently to other confounding factors.

Our findings are in accordance with several other studies suggesting a possible increased risk for hypertension in patients with mitochondrial diseases due to mutations in mitochondrial DNA. Several studies found a correlation between mitochondrial mutations and hypertension and also LV hypertrophy.¹¹⁻¹³ Hannah-Shmouni et al⁵ found a prevalence of hypertension of 39.7% in a cohort of 58 patients presenting with the m.3243A>G mutation, reaching 55% in the youngest subgroup aged 20 to 39 years. Our study is the first to confirm this observation in a large population of patients with mitochondrial diseases covering the whole genetic spectrum of these conditions and to provide a comparison of the prevalence of hypertension with that observed in the general population.

We observed different prevalence of arterial hypertension between mutation groups, even after taking into account differences regarding age and sex, with the greatest risk in patients with the m.3243A>G and m.8344A>G mutations. This observation is not surprising because very similarly, there is a great variability of other clinical manifestations of mitochondrial diseases from a mutation to another with frequent associations of specific mutations with specific clinical syndromes. The mechanism underlying such clinical variability remains unclear, beyond the shared pathophysiology leading to respiratory chain deficiency. There is unfortunately no data supporting the use of a hypertension medication rather than another in patients with the m.3243A>G, m.8344A>G or other mutations.

Further mechanistic studies should determine whether hypertension is a manifestation of mitochondrial diseases.¹⁴ The pathophysiology of arterial hypertension in mitochondrial diseases remains to be determined. Hannah-Shmouni et al raised the hypothesis that the production defect of citrulline that has been reported in the m.3243A>G mutation may lead to endothelial dysfunction and subsequent increased risk of developing hypertension.¹⁵ Citrulline is indeed metabolised into L-arginine, a precursor of nitric oxide known for its vasodilator effect and L-arginine has been shown to lower blood pressure in patients with hypertension.^{16,17} Another hypothesis that has not been tested yet could be the involvement of an endocrine dysfunction, which is common place in mitochondrial diseases affecting mostly the pancreas, thyroid but also in some cases the adrenal gland, and may also contribute in arterial hypertension.¹⁸

Finally, in a broader perspective, our results provide a supplemental rationale to the theory that the mitochondrial genetic background may influence the epidemiology of arterial hypertension in the general population. Several epidemiological studies have indeed shown in large populations an excess maternal transmission of essential hypertension.^{6,19} Regarding the highly significant effect of pathogenic variants in mitochondrial genes on the development of hypertension, one could hypothesize that the multigenic mitochondrial background may have a significant influence at population level.

4.1 | Limitations

The retrospective design of our study represented a first limitation, which was however mitigated by our standardised measure of the blood pressure and the far higher than significant differences we observed compared to the general population. Our study was not designed to assess the prognostic impact of hypertension on cardiovascular outcome; however, such analysis should be performed in further studies. The absence of ambulatory management of blood pressure represents another limitation of this study.

5 | CONCLUSION

We observed a high prevalence of arterial hypertension in patients with inherited mitochondrial diseases compared to the general population, particularly in the youngest patients and in carriers of the m.3243A>G and m.8344A>G mutations.

ORCID

Caroline Chong-Nguyen  <https://orcid.org/0000-0002-2575-7929>

REFERENCES

- Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet.* 2008;83:254-260.
- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003;348:2656-2668.
- Wahbi K, Bougouin W, Béhin A, et al. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36:2886-2893.
- Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1797:113-128.
- Hannah-Shmouni F, Sirrs S, Mezei MM, Waters PJ, Mattman A. Increased prevalence of hypertension in young adults with high heteroplasmy levels of the MELAS m.3243A>G mutation. *JIMD Rep.* 2013;12:17-23.
- Yang Q, Kim SK, Sun F, et al. Maternal influence on blood pressure suggests involvement of mitochondrial DNA in the pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study. *J Hypertens.* 2007;25:2067-2073.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
- Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:976-981.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-270.
- Perrine AL, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. *Behaviour.* 2018;10:170-179.
- Schwartz F, Duke A, Sun F, Cui J, Manolis A, Gavras H. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. *Am J Hypertens.* 2004;17:629-635.
- Yin SL, Lan C, Pei H, Zhu ZQ. Mitochondrial transfer RNA mutations and hypertension. *Genet Mol Res.* 2015;14:17692-17698.
- Zhu HY, Wang SW, Liu L, Li YH, Chen R, Wang L. A mitochondrial mutation A4401G is involved in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in Chinese hypertensives. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:172-178.
- Xue L, Wang M, Li H, et al. Mitochondrial tRNA mutations in 2070 Chinese Han subjects with hypertension. *Mitochondrion.* 2016;30:208-221.
- Koga Y, Akita Y, Junko N, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology.* 2006;66:1766-1769.
- Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162:959-965.
- Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res.* 2007;100:460-473.
- Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):92-104.
- DeStefano AL, Gavras H, Heard-Costa N, et al. Maternal component in the familial aggregation of hypertension. *Clin Genet.* 2001;60:13-21.

How to cite this article: Chong-Nguyen C, Stalens C, Goursot Y, et al. A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases. *J Inher Metab Dis.* 2020; 43:478–485. <https://doi.org/10.1002/jimd.12195>

APPENDIX A

TABLE A1 Clinical manifestations

	All patients (n = 260)
CPO	168 (65)
Retinopathy	11 (4)
Epilepsy	29 (11)
Stroke-like episode	26 (10)
Dysphagia	79 (30)
Respiratory failure	24 (9)
Renal failure	14 (5)
Diabetes mellitus	58 (22)
Ubidecarone	48 (18)
Co-enzyme Q10	58 (22)
Levocarnyl	107 (41)
L-Arginine	6 (2)
Beflavine	8 (3)

TABLE A2 Individual gene mutations in the 260 study patients

	Inheritance	Gene	Mutation		n
			Allele 1	Allele 2	
Mt DNA single large-scale deletions	Sporadic	—	—	—	109
MtDNA point mutations	Dominant	<i>MT-TL1</i>	m.3243A>G	—	64
			m.3258T>C	—	1
			m.3280A>G	—	1
		<i>MT-TK</i>	m.8344A>G	—	23
			m.8342G>A	—	1
			m.8355T>C	—	1
			m.8362 T>G	—	1
			m.8363 G>A	—	2
			<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>C	—
		<i>MT-CYB</i>	m.15545insC	—	1
			m.15197T>C	—	1
			m.15150G>A	—	1
			m.14484T>C ^a	—	1
		<i>MT-ND1</i>	m.3460G>A	—	1
		<i>MT-ND3</i>	m.10191T>C	—	1
			m.10197G>A	—	1
		<i>MT-ND5</i>	m.13513G>A	—	1
			m.13094T>C	—	1
		<i>MT-ND6</i>	m.15257G>A ^a	—	1
		<i>MT-TL2</i>	m.12276G>A	—	1
		<i>MT-TM</i>	m.4449G>A	—	1
		<i>MT-TN</i>	m.5684A>G	—	1
			m.5703G>A	—	1
		<i>MT-TP</i>	m.15990C>T	—	1
			m.15992A>T	—	2
		<i>MT-TS1</i>	m.7472insC	—	1
<i>MT-TV</i>	m.1645A>G	—	1		
Nuclear DNA mutations	Dominant	<i>OPA1</i>	c.1387_1392dupATATTC	—	1
			c.2846T>C	—	1
		<i>PEO1</i>	c.1075G>A	—	2
			c.1121G>A	—	3
			c.1391T>C	—	1
			c.1511C>T	—	4
		c.955A>G ^b	—	1	
		<i>SLC25A4</i>	c.293T>C	—	1
	Recessive	<i>POLG</i>	c.2542G>A	c.2857C>T	1
			c.2542G>A	c.2857G>A	1
			c.428C>T	c.2243G>C	1
c.752C>T + c.1759C>T			c.911T>G	1	
c.752C>T + c.1759C>T	c.2556G>A	1			

(Continues)

TABLE A2 (Continued)

Inheritance	Gene	Mutation		n
		Allele 1	Allele 2	
		c.752C>T	c.1759C>T	1
		c.752C>T	c.1399G>A	1
		c.752C>T	c.2542G>A	1
		c.911T>C	c.2243G>C	1
		c.925C>T	c.925C>T	1
		c.1399G>A	c.1399G>A	2
		c.1399G>A	c.2243G>C	2
		c.1760C>T	c.752C>T	1
		c.1943C>G	c.3286C>T	1
		c.2564T>C	c.1190C>T	1
		c.3529G>C	c.3428A>G	1
	<i>TK2</i>	c.323C>T	c.323C>T	2
		c.134dup	c.394C>T	1
	<i>TYMP</i>	c.3371A>C	c.3434G>A	1

^aOne patient had both the m.14484T>C in *MT-CYB* and the m.15257G>A in *MT-ND6* mutations.

^bThis patient carrying the c.955A>G mutation in *PEO1* had a second monoallelic mutation in *POLG* (c.2492A>G).

TABLE A3 Prevalence ratio of hypertension in the study and the ENNS study population

Age, y	Male			Female		
	Study population	Esteban population	Prevalence ratio (95% CI)	Study population	Esteban population	Prevalence ratio (95% CI)
<35	4 (11.8)	26 (11.6)	1.01 (0.02-2.01)	8 (17.0)	4 (1.4)	12.17 (3.74-20.60)
35-44	11 (47.8)	37 (16.9)	2.83 (1.16-4.50)	11 (32.4)	24 (9.1)	3.57 (1.46-5.68)
45-54	12 (66.7)	66 (36.9)	1.81 (0.79-2.83)	21 (51.2)	47 (21.4)	2.40 (1.37-3.42)
55-64	13 (65.0)	119 (58.9)	1.10 (0.50-1.70)	11 (52.4)	132 (48.2)	1.2 (0.49-1.91)
65-74	4 (80.0)	97 (72.9)	1.10 (0.02-2.17)	6 (60.0)	93 (62)	0.93 (0.19-1.67)
>75	2 (100)	—	—	5 (100)	—	—

Note: Values are number (%) of observations.

2. Article 2 : Élaboration d'un score prédictif

2.1. Résumé

Les laminopathies sont des maladies génétiques rares dues à une mutation sur le gène des lamines A/C connues pour leur rôle dans le maintien structural de l'enveloppe entourant le noyau des cellules. Une anomalie des lamines, et donc de l'enveloppe nucléaire, perturbe le fonctionnement normal des cellules. Les laminopathies, très diverses, peuvent toucher de nombreux tissus, comme le tissu cardiaque.

Il était jusqu'à maintenant difficile d'identifier le sous-groupe de patients le plus exposé et le plus à même de bénéficier d'un défibrillateur implantable préventif. Une estimation précise chez les patients atteints de laminopathies du risque de mort subite par tachyarythmie ventriculaire est donc cruciale pour sélectionner les patients éligibles à l'implantation d'un tel dispositif.

Une étude multicentrique et internationale a permis d'inclure 839 patients adultes atteints de laminopathies, dont 660 provenant d'un registre français, et 179 d'autres pays.

L'équipe française a inclus 444 patients âgés en moyenne de 40,6 ans dans la cohorte de dérivation qui permet l'établissement de ce score de prédiction. Elle a inclus 145 patients âgés en moyenne de 38,2 ans dans la cohorte de validation qui permet de confirmer sa pertinence. Sur un suivi moyen de 4,4 ans, 20% des patients ont présenté un trouble du rythme ventriculaire.

Les éléments prédictifs, qui constituent ce score (élaboré via un modèle de Fine & Gray, après imputations multiples), sont le sexe masculin, l'existence d'une mutation autre que faux sens, un trouble de conduction auriculoventriculaire du premier et de plus haut degré, un trouble du rythme ventriculaire non soutenu documenté et le degré de fonction du ventriculaire gauche.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une forte proportion de patients qui peuvent présenter une mort subite par trouble du rythme ventriculaire. La mise au point de ce score permet de mieux identifier les patients éligibles à l'implantation d'un défibrillateur automatique afin de prévenir la mort subite par arrêt cardiaque. Ces travaux représentent un réel progrès dans la prise en charge clinique de cette pathologie génétique.

2.2. Article

Karim Wahbi, Rabah Ben Yaou, Estelle Gandjbakhch, Frédéric Anselme, Thomas Gossios, Neal K. Lakdawala, Caroline Stalens, Frédéric Sacher, Dominique Babuty, Jean-Noel Trochu, Ghassan Moubarak, Kostantinos Savvatis, Raphaël Porcher, Pascal Laforêt, Abdallah Faysoil, Eloi Marijon, Tanya Stojkovic, Anthony Béhin, Sarah Leonard-Louis, Guilhem Sole, Fabien Labombarda, Pascale Richard, Corinne Metay, Susana Quijano-Roy, Ivana Dabaj, Didier Klug, Marie-Christine Vantghem, Philippe Chevalier, Pierre Ambrosi, Emmanuelle Salort, Nicolas Sadoul, Xavier Waintraub, Khadija Chikhaoui, Philippe Mabo, Nicolas Combes, Philippe Maury, Jean-Marc Sellal, Usha B. Tedrow, Jonathan M. Kalman, Jitendra Vohra, Alexander F. A. Androulakis, Katja Zeppenfeld, Tina Thompson, Christine Barnerias, Henri-Marc Bécane, Eric Bieth, Franck Boccara, Damien Bonnet, Françoise Bouhour, Stéphane Boulé, Anne-Claire Brehin, Françoise Chapon, Pascal Cintas, Jean-Marie Cuisset, Jean-Marc Davy, Annachiara De Sandre-Giovannoli, Florence Demurger, Isabelle Desguerre, Klaus Dieterich, Julien Durigneux, Andoni Echaniz-Laguna, Romain Eschalier, Ana Ferreira, Xavier Ferrer, Christine Francannet, Mélanie Fradin, Bénédicte Gaborit, Arnaud Gay, Albert Hagège, Arnaud Isapof, Isabelle Jeru, Raul Juntas Morales, Emmanuelle Lagrue, Nicolas Lamblin, Olivier Lascols, Vincent Laugel, Arnaud Lazarus, France Leturcq, Nicolas Levy, Armelle Magot, Véronique Manel, Raphaël Martins, Michèle Mayer, Sandra Mercier, Christophe Meune, Maud Michaud, Marie-Christine Minot-Myhié, Antoine Muchir, Aleksandra Nadaj-Pakleza, Yann Péréon, Philippe Petiot, Florence Petit, Julien Praline, Anne Rollin, Pascal Sabouraud, Catherine Sarret, Stéphane Schaeffer, Frederic Taithe, Céline Tard, Vincent Tiffreau, Annick Toutain, Camille Vatier, Ulrike Walther-Louvier, Bruno Eymard, Philippe Charron, Corinne Vigouroux, Gisèle Bonne, Saurabh Kumar, Perry Elliott, et Denis Duboc. 2019. « Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies ». *Circulation* 140(4):293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.

Références : 1,2,5,12,24,34,35,40,42,44,46,48,50,51,55,57,66,72,76,78,79,85,87,89,92,95,96,99



Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies

BACKGROUND: An accurate estimation of the risk of life-threatening (LT) ventricular tachyarrhythmia (VTA) in patients with *LMNA* mutations is crucial to select candidates for implantable cardioverter-defibrillator implantation.

Karim Wahbi, MD, PhD
et al

METHODS: We included 839 adult patients with *LMNA* mutations, including 660 from a French nationwide registry in the development sample, and 179 from other countries, referred to 5 tertiary centers for cardiomyopathies, in the validation sample. LTVTA was defined as (1) sudden cardiac death or (2) implantable cardioverter defibrillator-treated or hemodynamically unstable VTA. The prognostic model was derived using the Fine-Gray regression model. The net reclassification was compared with current clinical practice guidelines. The results are presented as means (SD) or medians [interquartile range].

RESULTS: We included 444 patients, 40.6 (14.1) years of age, in the derivation sample and 145 patients, 38.2 (15.0) years, in the validation sample, of whom 86 (19.3%) and 34 (23.4%) experienced LTVTA over 3.6 [1.0–7.2] and 5.1 [2.0–9.3] years of follow-up, respectively. Predictors of LTVTA in the derivation sample were: male sex, nonmissense *LMNA* mutation, first degree and higher atrioventricular block, nonsustained ventricular tachycardia, and left ventricular ejection fraction (<https://lmna-risk-vta.fr>). In the derivation sample, C-index (95% CI) of the model was 0.776 (0.711–0.842), and the calibration slope 0.827. In the external validation sample, the C-index was 0.800 (0.642–0.959), and the calibration slope was 1.082 (95% CI, 0.643–1.522). A 5-year estimated risk threshold $\geq 7\%$ predicted 96.2% of LTVTA and net reclassified 28.8% of patients with LTVTA in comparison with the guidelines-based approach.

CONCLUSIONS: In comparison with the current standard of care, this risk prediction model for LTVTA in laminopathies significantly facilitated the choice of candidates for implantable cardioverter defibrillators.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03058185.

*Drs Charron, Vigouroux, Bonne, Kumar, Elliott, and Duboc contributed equally.

†These centers are members of the ERN GUARD-Heart (European Reference Network for rare, low-prevalence, and complex diseases of the heart, <http://guardheart.ern-net.eu>).

Full author list is available on page 301

Key Words: death, sudden ■ defibrillators, implantable ■ tachycardia, ventricular

© 2019 American Heart Association, Inc.
<https://www.ahajournals.org/journal/circ>

Clinical Perspective

What Is New?

- We developed a new score to estimate the 5-year risk of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with *LMNA* mutations.
- In comparison with the current standard of care, the proposed risk prediction model offers more accurate prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias and correctly reclassifies a significant proportion of patients.
- This score can be derived from readily collected clinical and genetic parameters and estimated using an online calculator (<https://lmna-risk-vta.fr/>).

What Are the Clinical Implications?

- This prediction score offers an incremental clinical benefit in the prevention of sudden cardiac death and unnecessary defibrillator implantations.
- Future prospective studies should focus on the estimation of the clinical benefit conferred by the use of this score in terms of sudden death prevention.

Laminopathies are caused by mutations in *LMNA*, the gene encoding the A-type lamins, components of the nuclear envelope expressed in various tissues, including cardiac and skeletal muscles.¹ Arrhythmogenic dilated cardiomyopathy (DCM) is the most frequent clinical manifestation of laminopathies, alone² or in combination with Emery-Dreifuss³ or limb girdle muscular dystrophy, lipodystrophic syndromes,⁴ or peripheral neuropathy.

LMNA mutations are one of the most important causes of inherited adult-onset DCM, accounting for 5% to 10% of cases,⁵ and are associated with a comparatively high risk of sudden cardiac death (SCD) from ventricular tachyarrhythmias (VTAs).^{6,7} The largest published study identified 4 independent factors of risk of life-threatening (LT) VTA in patients with *LMNA* mutations: male sex, nonmissense mutations, nonsustained ventricular tachycardia, and a left ventricular ejection fraction (LVEF) <45%.⁷ Based on these observations, the guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society⁸ and European Society of Cardiology⁹ for the prevention of SCD recommended implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy in patients with *LMNA* mutations and ≥ 2 of these risk factors. However, this is a crude estimate of the relative risk of SCD, failing to account for the different effect sizes of individual risk factors. The aim of this study was to develop and validate a prediction model to estimate the absolute 5-year risk of LTVTA in patients with *LMNA* mutations and compare its contribution with current clinical practice guidelines.

METHODS

The data, analytic methods, and study materials will not be made publicly available to other researchers for purposes of reproducing the results or replicating the procedure because consent to participate in this study did not include public dissemination of patient data.

Derivation and Validation Samples

We created our derivation sample from the French nationwide Registry on laminopathies (ClinicalTrials.gov No. NCT01136330), which included retrospectively all the French adult and pediatric patients diagnosed with pathogenic *LMNA* mutations since January 2000, when this gene testing became routinely available. The identification of all mutation carriers, including probands and symptomatic or asymptomatic relatives, was made possible by an analysis of records of the 3 French genetic departments offering *LMNA* gene testing, at Pitié-Salpêtrière and Saint Antoine hospitals in Paris and La Timone hospital in Marseille. The pathogenicity of all *LMNA* variants was determined using the criteria presented in the [online-only Data Supplement](#).

Our validation sample was created by consecutive patients diagnosed with *LMNA* mutations, consecutively referred between January 2000 and June 2017 to the tertiary cardiology centers of Saint Bartholomew's Hospital in London, United Kingdom; Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts; University Hospital in Bern, Switzerland; the University Medical Centre in Leiden, the Netherlands; and the Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, in Australia, all specialized in the management of cardiomyopathies. Data from these samples have been partially analyzed in 2 previous studies.^{7,10}

This study complies with the ethical principles formulated in the declaration of Helsinki, was approved by the ethics committees at Cochin (CPP Ile de France VI, France) and Brigham and Women's Hospital (United States), which granted waiver of participant consent. The ethics committee at Barts Hospital (United Kingdom) was informed, although it did not request formal approval under the local research governance arrangements.

Study Population

From the derivation and validation samples, we extracted genetic and clinical information from the first documented visit to a cardiologist, which was the starting point of the time-to-event analysis, and all subsequent major cardiovascular events. We included patients who, between January 2000 and June 2017, were ≥ 16 years of age at first cardiac evaluation. Patients presenting with a personal history of LTVTA at or before the initial evaluation, a congenital or childhood-onset laminopathy, eg, progeria, Werner syndrome or congenital muscular dystrophy,¹¹ a pathogenic mutation in a cardiomyopathy-related gene besides the *LMNA* mutation, or missing clinical data, were excluded from this analysis.

Study Outcome

The primary end point of this study was time to fatal or near-fatal VTA, defined as (1) SCD,¹² (2) appropriate ICD therapy, defined as a shock or antitachycardia pacing to terminate a

VTA, or (3) other manifestations of hemodynamically unstable VTA. All suspected cases of LTVTA along with all causes of death were reviewed and adjudicated by R.B.Y. and K.W. (France), T.G. (United Kingdom), and S.K. and N.L. (other countries). Death was classified as sudden if it occurred unexpectedly (1) within 1 hour of onset of cardiac manifestations, in the absence of previous hemodynamic deterioration, (2) during sleep, or (3) within 24 hours after the patient was last seen alive and apparently stable clinically.¹²

Candidate Predictor Variables

To ensure an accurate estimation of regression coefficients and associated quantities, we selected only 8 variables in our prediction model to obtain a number of events per variable of 10.^{13,14} The 4 risk factors for LTVTA used in the current professional practice guidelines were considered candidate predictors, including (1) male sex; (2) nonmissense mutations, including insertions, deletions, truncating mutations, or mutations affecting splicing; (3) nonsustained ventricular tachycardia, defined as ≥ 3 consecutive ventricular complexes at a rate ≥ 120 bpm on 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring; and (4) LVEF as a continuous variable measured by echocardiography using visual estimation or quantitative methods at the discretion of the physician.⁹ We also selected age and 2 common disease manifestations: (1) atrial arrhythmias, defined as a personal history of atrial fibrillation, flutter, or tachycardia lasting ≥ 30 s, and (2) atrioventricular (AV) block, analyzed as a semiquantitative variable classified as (a) absent, (b) first degree (≥ 0.20 s PR interval), or (c) high degree (type II second degree or third degree) AV block. We did not consider other potential predictors such as family history of SCD because of missing data for a high proportion of patients and not at random or heart failure functional class because of redundant prognostic information contributed by other variables.

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as mean and SD or median and interquartile ranges, as appropriate, and categorical variables are expressed as counts and percentages. Missing data were assumed to be missing at random, and their values were imputed with multiple imputations by chained equations.¹⁵ All predictors used in the model development and the estimate of the cumulative hazard function were considered in the imputation model. A total of 25 imputed data sets were generated for the derivation sample. Estimates were pooled using Rubin rules.¹⁶ Mean and variance of the imputation streams were plotted to examine the convergence of the MICE algorithm.

A multiple-variable Fine-Gray regression model, including all candidate predictor variables, was used to develop our risk prediction model.¹⁷ Patients who died without experiencing an event were treated as a competing risk. The assumptions of the Fine-Gray model were verified with respect to the proportionality of hazard ratio, linear functional form, and link function.¹⁸ A backward selection strategy based on Akaike information criterion was applied to the pooled model.¹⁹ All 2-way interactions were tested.

To gauge the model discrimination, we calculated the concordance (C-) index as the area under the time-dependent

receiver operating characteristic curve in the derivation cohort. Internal bootstrap validation (100 bootstrap samples) was used to provide optimism-corrected estimates.²⁰ It was applied to each of the 25 imputed data sets. The optimism is the decrease in model performance between the bootstrap and the original samples, which can adjust the developed model for overfitting. The corrected calibration slope was used as a shrinkage factor for the regression coefficients and the C-index corrected for overoptimism was estimated. We determined calibration slope by calculating the mean of the calibration slopes for the final model on each imputed data set and then applying the shrinkage factor. Estimates, hazard ratios, and 95% CIs were calculated.

We validated our model in an external independent derivation sample,²¹ in which missing values were imputed and 25 imputed data sets were generated. In a first step, we estimated the regression coefficient of the prognostic index (known as the calibration slope) in the validation sample, the prognostic index being calculated by applying the regression coefficients from the derivation sample. In a second step, we computed the discrimination of the score in the validation sample by the C-index.

To calculate the C-index and calibration slope of the guidelines-based approach, we constructed a risk score with a value of 0 if ≤ 1 and 1 if ≥ 2 risk factors are present, that was fitted as a continuous variable using the entire data. In patients with complete data sets in both study samples, we calculated the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the guidelines-based and prediction score models at 5 years. We performed comparison tests between the 2 cohorts for all covariates and found no significant difference. We also verified, for several risk score thresholds of our model, the reclassification of patients into high- or low-risk categories in comparison with the guidelines-based approach used as a categorized score, and ascertained the net reclassification improvement calculated as $(\text{correct-incorrect reclassifications})/(\text{total number of patients})$ in patients with and without LTVTA, but not in both together, because the prognostic weight of misclassifying patients was far higher for patients with than for those without events.

In all analyses, the tests were 2-sided and the level of significance was set at 0.05. Statistical analyses were performed using the R statistical software, version 3.4.3.²² We used the *survival*, *cmprsk*, and *riskRegression* packages for survival analyses; *crskdiag* to test the Fine-Gray model assumptions; *rms*, *pec*, *riskRegression*, and *crstep* for model building and internal and external validation; and *mice* for multiple imputations.

RESULTS

Characteristics of the Derivation Sample

Among the 660 patients presenting with pathogenic *LMNA* mutations between January 2000 and June 2017, 444 with adult-onset laminopathies (mean [SD] age 40.6 years [14.1]; 250 women [56.3%]) met the study inclusion criteria (Figure 1). Their characteristics at the time of initial referral to a cardiologist are presented in Table 1. A total of 284 patients (64%) had complete data. Of these 444 patients, 207 (46.6%) were probands

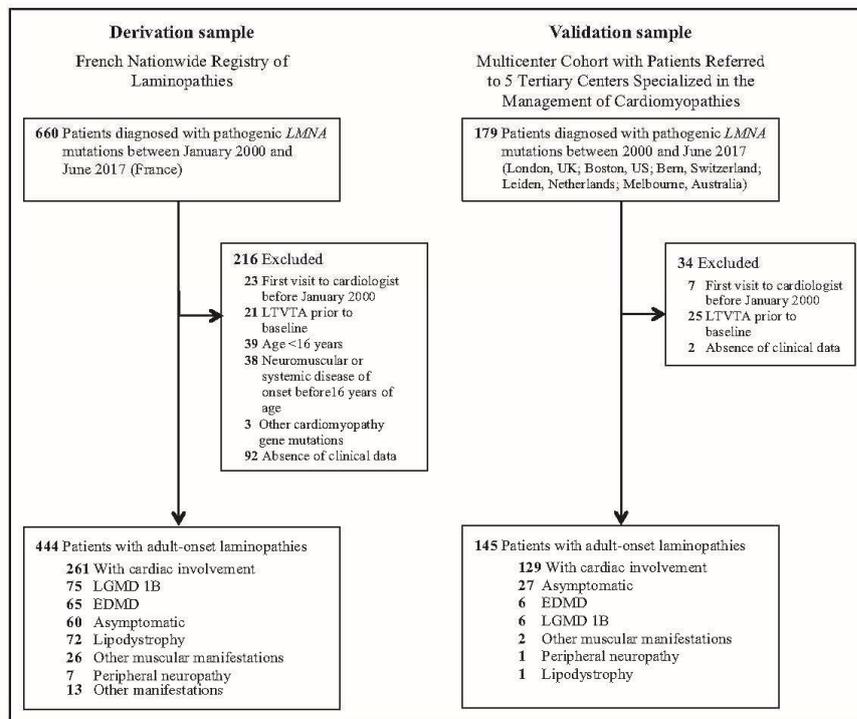


Figure 1. Creation of the derivation and external validation samples.

EDMD indicates Emery-Dreifuss muscular dystrophy; LGMD 1B, limb girdle muscular dystrophy 1B; and LVTVA, life-threatening ventricular tachyarrhythmia.

and 237 (53.3%) relatives were referred after family screening. At baseline, 54 patients were pacemaker recipients and 52 were ICD recipients. ICDs were implanted for: (1) the presence of ≥ 2 of the 2 risk factors for LVTVA used in the current professional practice guidelines in 35 patients, (2) high-degree AV block with previous identification of *LMNA* mutation in 4 patients, (3) left ventricular dysfunction with an ejection fraction $<30\%$ in 3 patients, and (4) miscellaneous other indications in 10 patients. ICDs were programmed at the discretion of the implanting physician. ECG showed sinus rhythm in 336 patients (79.8%), supraventricular arrhythmias in 70 patients (16.6%), complete AV block in 2 patients (0.5%), junctional rhythm in 1 patient (0.2%), supraventricular and ventricular pacing in 12 patients (2.9%), first-degree AV block in 127 patients (34.2%), and complete left and right bundle-branch blocks in 20 patients (4.6%) and 26 patients (6.0%), respectively. Over a median (interquartile range) follow-up of 3.6 years (1.0–7.2), 86 patients (19.3%) developed LVTVA, at a mean age of 46.7 (13.7) years, representing a 3.9% annual incidence (95% CI, 3.03–4.69). LVTVA consisted of 31 appropriate ICD therapies (36%), 14 SCD (16%), and 41 (47%) other tachyarrhythmic events. All patients

with ICD therapies had VTA with a ventricular rate of ≥ 165 bpm.

Model Development and Internal Validation

The model selection procedure retained male sex, non-missense *LMNA* mutation, AV block (first degree and higher), nonsustained ventricular tachycardia, and LVEF, when based on Rubin rules for pooling the model results across imputed data sets. All 2-way interactions have been tested, and no interaction appeared to be significant. The regression coefficients for the full multiple variable and the retained models are presented in Table 2. The 5-year risk of LVTVA for individual patients with *LMNA* mutations was:

$$1 - 0.8884505^{\text{exp (prognostic index)}}$$

Where the prognostic index = $0.51573542 \times \text{male} + 0.85513823 \times \text{first-degree AV block} + 1.05127326 \times \text{higher AV block} + 0.76692653 \times \text{nonsustained ventricular tachycardia} + 0.56318475 \times \text{nonmissense mutation} - 0.01949484 \times \text{LVEF (\%)} + 0.8884505$ is the baseline 5-year survival estimate.

Table 1. Characteristics of the Derivation and External Validation Samples

Characteristics	Derivation Sample Data (n=444)			Validation Sample Data (n=145)		
	Original	Missing (n)	Imputed	Original	Missing (n)	Imputed
Age at baseline, y	40.6 (14.1)	0	40.6 (14.1)	38.2 (15.1)	0	38.2 (15.1)
Men	194 (43.7)	0	194 (43.7)	75 (51.7)	0	75 (51.7)
Nonmissense <i>LMNA</i> mutation	127 (28.6)	0	127 (28.6)	67 (46.2)	0	67 (46.2)
AV block						
First degree*	127 (34.2)	73	152 (34.2)	41 (32.3)	18	49 (33.8)
>First degree†	67 (18.1)	73	81 (18.2)	19 (15)	18	23 (15.9)
Atrial arrhythmia	141 (31.8)	0	141 (31.8)	55 (37.9)	0	55 (37.9)
Nonsustained VT	60 (17.4)	99	79 (17.8)	30 (20.7)	0	30 (20.7)
Left ventricular ejection fraction, %	56.3 (13.2)	52	56.5 (13.0)	55.8 (12.2)	7	55.6 (12.3)

Values are mean±SD or numbers (%) of observations.

Values are numbers of nonmissing data in the original data set, averaged over all complete imputed data sets. AV indicates atrioventricular, and VT, ventricular tachycardia.

*First degree vs no AV block.

†All degrees vs no AV block.

The model was well calibrated with a fit between predicted and observed outcomes that was the best in risk categories between 2.1% and 12.3% (Figure 2), a calibration slope of 0.827 and a calibration-in-the-large of 5.9. Optimism-corrected C-index was 0.776 (95% CI, 0.711–0.842).

External Validation

Among the 179 patients in the validation sample, 145 (70 women [48.2%]) met the study inclusion criteria, whose mean age was 38.2 (15.0) years (Figure 1). Their characteristics at initial referral are presented in Table 1. A total of 156 patients (87%) had complete data. Of these 145 patients, 53 (36.5%) were probands and 92 (63.4%) were relatives. Over a median follow-up of 5.1 years (2.0–9.3), 34 patients (23.4%) developed LTVTA, at a mean age of 50.5 (12.8) years, representing a 3.7%

annual incidence (95% CI, 2.42–4.93). The model was well calibrated with a calibration slope of 1.082 (95% CI, 0.643–1.522) and discriminating, with a C-index of 0.800 (95% CI, 0.642–0.959).

Comparison of the New Prediction Model With the Guidelines-Based Approach

The calibration and discrimination properties of the guidelines-based approach were lower than those of our prognostic model, with calibration slope and C-index of 1.316 (95% CI, 0.886–1.745) and 0.696 (95% CI, 0.622–0.770), respectively.

Tables 3 and 4 show the LTVTA prediction performance and the simulated clinical implications of selecting patients for ICD therapy, using (1) different 5-year risk score thresholds estimated by our prediction model or (2) a ≥2 conventional risk factor threshold, as

Table 2. Associations Between Predictors and Survival in the Derivation Sample

Characteristics	Model			
	Full Multiple Variable	P Value	Final	P Value
Age at baseline, y	0.99 (0.97–1.01)	0.200		
Men	1.80 (1.1–2.95)	0.029	1.67 (1.1–2.55)	0.017
Nonmissense <i>LMNA</i> mutation	1.78 (1.12–2.85)	0.043	1.76 (1.16–2.65)	0.007
AV block				
First degree*	2.74 (1.34–5.61)	0.002	2.35 (1.34–4.12)	0.003
>First degree†	3.51 (1.5–8.19)	0.001	2.86 (1.54–5.31)	<0.001
Atrial arrhythmia	1.19 (0.71–1.99)	0.524		
Nonsustained VT	2.25 (1.34–3.79)	0.002	2.15 (1.36–3.41)	0.001
Left ventricular ejection fraction, %	0.98 (0.96–1.00)	<0.001	0.98 (0.97–1)	0.017

Values are hazard ratios (95% CIs). The hazard ratios were pooled over the 25 imputed data sets. Hazard ratios in the final model are shrunk by the calibration slope (0.894). AV indicates atrioventricular, and VT, ventricular tachycardia.

*First degree only vs no AV block.

†All degrees vs no AV block.

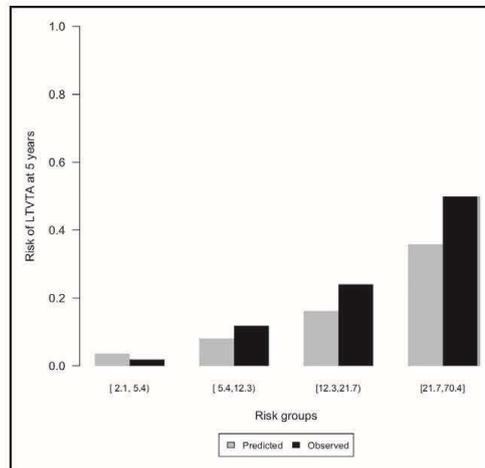


Figure 2. Calibration by risk group in the derivation cohort. The vertical bars represent the observed (black) and model-based predicted (gray) probabilities of life-threatening ventricular tachyarrhythmia (LVTVA) at 5 years. Risk groups correspond to 5-year predicted probabilities of LVTVA divided into quartiles across the 25 imputed data sets. These groups were selected for the purposes of validation rather than for clinical decision making.

recommended in the guidelines-based approach. Of the 225 patients with a complete data set included in this analysis, 52 (23.1%) had ≥ 1 LVTVA over the 5-year follow-up. Based on the professional practice guidelines, 86 patients (38.2%) would have received an ICD, with 67.3%, 70.1%, 40.2%, and 87.8%, sensitivity,

specificity, positive and negative values, respectively, to predict LVTVA.

In comparison with the guidelines-based approach, threshold scores between 1% and 15% were more sensitive (Table 3) and net reclassified between 9.6% and 32.7% of events, which represents the proportions of patients potentially saved from SCD (Table 4). Within this range, a threshold between 7% and 10% may be considered optimal, because it would have prompted the implantation of an ICD in 120 to 150 patients (53.3%–66.7%), of whom 34.0% to 37.3% would have experienced a LVTVA, corresponding to (1) 1 patient potentially saved from SCD for every 2.5 to 3 implants over 5 years, and (2) the accurate identification of 84.65% to 96.2% of patients with LVTVA.

In comparison with the guidelines-based approach, a threshold between 7% and 10% would have net reclassified and potentially prevented the SCD of 11 to 15 patients (event net reclassification improvement, 21.2%–28.8%), and unnecessary ICD implantations in 24 to 50 patients without LVTVA (nonevent net reclassification improvement, 13.9%–28.9%), corresponding to 2.7 to 3.2 supplemental ICD implantations to prevent 1 SCD.

DISCUSSION

We have developed a model to predict the risk of LVTVA in patients with DCM caused by *LMNA* mutations, which can assist patients and physicians in the making of shared decisions regarding the implantation of ICD for the pri-

Table 3. Simulated Impact of Applying a 5-Year Life-Threatening VTA Risk Model or Guidelines-Based Approach to Implant an ICD

ICD Recipients Selection Strategy	Threshold Values	ICD Recipients, n (%)	Performance to Predict LVTVA			
			Sensitivity, %	Specificity, %	Positive Predictive Value, %	Negative Predictive Value, %
Guidelines-based	≥ 2 risk factors*	86 (38.2)	67.3	70.5	40.7	87.8
Prognostic model to estimate the 5-y risk of LVTVA	$\geq 1\%$	225 (100)	100	0.0	23.1 [17.6–28.6]	NM
	$\geq 2\%$	225 (100)	100	0.0	23.1 [17.6–28.6]	NM
	$\geq 3\%$	214 (95.1)	100	6.4 [2.7–10.0]	24.3 [18.6–30.0]	100
	$\geq 4\%$	185 (82.2)	98.1 [94.3–100]	22.5 [16.3–28.8]	27.6 [21.1–34.0]	97.5 [92.7–100]
	$\geq 5\%$	179 (79.6)	98.1 [94.3–100]	26.0 [19.5–32.5]	28.5 [21.9–35.1]	97.8 [93.6–100]
	$\geq 6\%$	166 (73.8)	96.2 [90.9–100]	32.9 [25.9–40.0]	30.1 [23.1–37.1]	96.6 [92.0–100]
	$\geq 7\%$	151 (67.1)	96.2 [90.9–100]	41.6 [34.3–49.0]	33.1 [25.6–40.6]	97.3 [93.6–100]
	$\geq 8\%$	137 (60.9)	90.4 [82.4–100]	48.0 [10.5–55.4]	34.3 [26.4–42.3]	94.3 [89.5–99.2]
	$\geq 9\%$	130 (57.8)	88.5 [79.8–97.1]	51.4 [44.0–58.9]	35.4 [27.2–43.6]	93.7 [88.8–98.6]
	$\geq 10\%$	121 (53.8)	88.5 [79.8–97.1]	56.6 [49.3–64.0]	38.0 [29.4–46.7]	94.2 [89.7–98.7]
	$\geq 15\%$	90 (40)	76.9 [65.5–88.4]	71.1 [64.3–77.9]	44.4 [34.2–54.7]	91.1 [86.3–95.9]
	$\geq 20\%$	67 (29.8)	65.4 [52.5–78.3]	80.9 [75.1–86.8]	50.7 [38.8–62.7]	88.6 [83.7–93.6]
	$\geq 25\%$	48 (21.3)	53.8 [40.3–67.4]	88.4 [83.7–93.2]	58.3 [44.4–72.3]	86.4 [81.4–91.5]

The scores were calculated in patients with complete data sets in the derivation and validation samples. ICD indicates implantable cardioverter defibrillator; LVTVA, life-threatening ventricular tachyarrhythmia; and NM, not measured.

*Conventional risk factors for LVTVA in the guidelines-based approach are male sex, nonmissense mutations, NSVT, and left ventricular ejection fraction <45%.

Table 4. Simulated Impact of Applying Different Thresholds of 5-Year LTVTA Risk Score to Implant an ICD on the Risk Reclassification in Comparison With the Guidelines-Based Approach

Estimate of 5-y LTVTA Risk Threshold Used to Implant ICD	Patients With LTVTA (n=52)			Patients With no LTVTA (n=173)		
	Guidelines-Based Approach		Net Reclassification (Event NRI)	Guidelines-Based Approach		Net Reclassification (Nonevent NRI)
	Low Risk	High Risk		Low Risk	High Risk	
≥1%						
Low risk	0	0	17 (32.7%)	0	0	-122 (-70.5%)
High risk	17	35		122	51	
≥2%						
Low risk	0	0	17 (32.7%)	0	0	-122 (-70.5%)
High risk	17	35		122	51	
≥3%						
Low risk	0	0	17 (32.7%)	11	0	-111 (-64.2%)
High risk	17	35		111	51	
≥4%						
Low risk	1	0	16 (30.8%)	39	0	-83 (-48%)
High risk	16	35		83	51	
≥5%						
Low risk	1	0	16 (30.8%)	45	0	-77 (-44.5%)
High risk	16	35		77	51	
≥6%						
Low risk	2	0	15 (28.8%)	57	0	-65 (-37.6%)
High risk	15	35		65	51	
≥7%						
Low risk	2	0	15 (28.8%)	72	0	-50 (-28.9%)
High risk	15	35		50	51	
≥8%						
Low risk	5	0	12 (23.1%)	82	1	-39 (-22.5%)
High risk	12	35		40	50	
≥9%						
Low risk	6	0	11 (21.2%)	87	2	-33 (-19.1%)
High risk	11	35		35	49	
≥10%						
Low risk	6	0	11 (21.2%)	91	7	-24 (-13.9%)
High risk	11	35		31	44	
≥15%						
Low risk	11	1	5 (9.6%)	108	15	1 (0.6%)
High risk	6	34		14	36	
≥20%						
Low risk	16	2	-1 (-1.9%)	120	20	18 (10.4%)
High risk	1	33		2	31	
≥25%						
Low risk	17	7	-7 (-13.5%)	122	31	31 (17.9%)
High risk	0	28		0	20	

The scores were calculated in patients with complete data sets in the derivation and validation samples.

ICD indicates implantable cardioverter defibrillator, LTVTA, life-threatening ventricular tachyarrhythmia; and NRI, net reclassification improvement.

many prevention of SCD. In comparison with the current standard of care,^{8,9} the proposed risk prediction model offers an incremental clinical benefit in the prevention of

SCD, or the unnecessary implantation of ICD, or both, by offering more accurate discrimination and calibration and, most importantly, by correctly reclassifying a signifi-

cant proportion of patients. This greater accuracy in the prediction of LVTVA is most likely attributable to the calculation of an absolute instead of a relative risk, and to the incremental prognostic information conferred by the inclusion of LVEF as a continuous variable and AV block as a supplemental independent predictor, as well. From a broader perspective, there is a general consensus that the prognostic information contributed by risk prediction scores is greater than one might expect solely by a count of risk factors, and the >0.75 C-index in our derivation and external validation samples, in general, is considered to indicate a reliable discrimination.^{23,24} Also, we observed similar or even greater accuracy of our score in the validation sample in comparison to the derivation sample despite different patient characteristics including different proportions of probands and nonmissense mutations carriers. These differences can be related to sampling variation and real different prevalence of mutation types in different populations. This observation strengthens our results because it shows that our model can be applied in different settings or in populations with different structures. It is noteworthy that the risk of LVTVA should be reappraised during patient follow-up, because it is likely to increase over a lifetime with the growing prevalence of the various predictors of this score in a majority of patients.

Although there is no international consensus relative to the absolute risk of SCD that represents an indication for ICD therapy, this study suggests that a threshold between 7% and 10% at 5 years represents a satisfactory compromise between the identification of the maximum number of patients with LVTVA and the minimization of unnecessary ICD implantations. This approach compares favorably with current general guidance for nonischemic DCM, which fails to account for individual patient characteristics.²⁵ The latest randomized trial of ICD therapy in optimally treated DCM, which stratified the patients on the basis of a LVEF $\leq 35\%$ alone, observed no significant effect on total mortality,²⁵ whereas $>70\%$ of patients who die suddenly have a $>35\%$ LVEF.²⁶ Given the considerable progress in the understanding of the genetic⁵ and inflammatory²⁷ causes of DCM,²⁸ our study is evidence that models to predict SCD based on disease etiology are achievable and improve the management of patients.

Limitations of Our Study

Our score, which has not been validated in patients <16 years of age or presenting with congenital or childhood-onset laminopathies, should not be applied in these patients. Furthermore, the derivation and external validation of our score was based on the analysis of data collected retrospectively; a prospective study design is desirable, because it would optimize the measurements of predictors and outcomes.²⁸ Finally, like

most previous studies of SCD prediction in inherited cardiomyopathies, we included ICD therapy in our primary end point, despite our awareness that it is not invariably equivalent to SCD.

Conclusions

We have developed and validated internally and externally, in patients with *LMNA* mutations, a model to predict the risk of LVTVA, which, compared with the current standard of care, facilitates the decision to implant an ICD as a primary prevention of SCD.

ARTICLE INFORMATION

Received December 19, 2018; accepted April 24, 2019.

Continuing medical education (CME) credit is available for this article. Go to <http://cme.ahajournals.org> to take the quiz.

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410>.

Authors

Karim Wahbi, MD, PhD; Rabah Ben Yaou, MD; Estelle Gandjbakhch, MD, PhD; Frédéric Anselme, MD, PhD; Thomas Gossios, MD; Neal K. Lakdawala, MD, PhD; Caroline Stalens, PhD; Frédéric Sacher, MD, PhD; Dominique Babuty, MD, PhD; Jean-Noël Trochu, MD, PhD; Ghassan Moubarak, MD; Kostantinos Savvatis, MD, PhD; Raphaël Porcher, PhD; Pascal Laforêt, MD, PhD; Abdallah Fayssoil, MD, PhD; Eloi Marijon, MD, PhD; Tanya Stojkovic, MD; Anthony Béhin, MD; Sarah Leonard-Louis, MD; Guilhem Sole, MD; Fabien Labombarda, MD, PhD; Pascale Richard, MD; Corinne Metay, MD; Susana Quijano-Roy, MD, PhD; Ivana Dabaj, MD; Didier Klug, MD, PhD; Marie-Christine Vantghem, MD, PhD; Philippe Chevalier, MD, PhD; Pierre Ambrosi, MD, PhD; Emmanuelle Salort, MD; Nicolas Sadoul, MD; Xavier Waintraub, MD; Khadija Chikhaoui, BS; Philippe Mabo, MD, PhD; Nicolas Combes, MD; Philippe Maury, MD, PhD; Jean-Marc Sellal, MD; Usha B. Tedrow, MD, PhD; Jonathan M. Kalman, MD, PhD; Jitendra Vohra, MD, PhD; Alexander F.A. Androulakis, MD, PhD; Katja Zeppenfeld, MD, PhD; Tina Thompson, MD, PhD; Christine Barnerias, MD; Henri-Marc Bécane, MD; Eric Bieth, MD; Franck Boccara, MD, PhD; Damien Bonnet, MD, PhD; Françoise Bouhour, MD; Stéphane Boulé, MD; Anne-Claire Brehin, MD; Françoise Chapon, MD, PhD; Pascal Cintas, MD; Jean-Marie Cusset, MD, PhD; Jean-Marc Davy, MD, PhD; Annachiara De Sandre-Giovannoli, MD; Florence Demurger, MD; Isabelle Desguerre, MD, PhD; Klaus Dieterich, MD; Julien Durigneux, MD; Andoni Echaniz-Laguna, MD, PhD; Romain Eschaller, MD, PhD; Ana Ferreira, MD, PhD; Xavier Ferrer, MD; Christine Francannet, MD; Mélanie Fradin, MD; Bénédicte Gaborit, MD; Arnaud Gay, MD; Albert Hagège, MD, PhD; Arnaud Isapof, MD; Isabelle Jeru, MD; Raul Juntas Morales, MD; Emmanuelle Lagrue, MD, PhD; Nicolas Lamblin, MD; Olivier Lascols, MD; Vincent Laugel, MD, PhD; Arnaud Lazarus, MD; France Leturcq, MD; Nicolas Levy, MD, PhD; Armelle Magot, MD; Véronique Manel, MD; Raphaël Martins, MD, PhD; Michèle Mayer, MD; Sandra Mercier, MD; Christophe Meune, MD, PhD; Maud Michaud, MD; Marie-Christine Minot-Myhié, MD; Antoine Muchiir, PhD; Aleksandra Nadaj-Pakleza, MD; Yann Péréon, MD, PhD; Philippe Petitot, MD; Florence Petit, MD; Julien Praline, MD; Anne Rollin, MD; Pascal Sabouraud, MD; Catherine Sarret, MD; Stéphane Schaeffer, MD; Frederic Taithe, MD; Céline Tard, MD; Vincent Tiffreau, MD, PhD; Annick Toutain, MD; Camille Vatiér, MD; Ulrike Walther-Louvrier, MD; Bruno Eymard, MD, PhD; Philippe Charron, MD, PhD*; Corinne Vigouroux, MD, PhD*; Gisèle Bonne, PhD*; Saurabh Kumar, MD, PhD*; Perry Elliott, MD, PhD*; Denis Duboc, MD, PhD*

Correspondence

Karim Wahbi, MD, Cardiology Department, Cochin Hospital, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France. Email karim.wahbi@aphp.fr

Affiliations

APHP, Cochin Hospital, Cardiology Department, FILNEMUS, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord/Est/Ile de France, Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité University (K.W., D.D.). INSERM Unit 970, Paris Cardiovascular Research Centre (PARCC), France (K.W., C. Stalens, E.J.). APHP, Centre de référence de pathologie neuromusculaire Paris-Est, FILNEMUS, Myology Institute, Neurology Department (R.B.Y., A.F., T.S., A.B., S.L.-L., K.C., H.-M.B., B.E.). Sorbonne Universités, INSERM UMRs 974, CNRS, UMR-7215, Center for Research in Myology, Myology Institute, (R.B.Y., G.B.); APHP, Institute of Cardiology (E.G., X.W., P.C.); APHP, Department of Genetics (J.J., O.L., C. Vatié, C. Vigouroux), Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM 1166, Institute of Cardiomatolism and Nutrition (ICAN), France (E.G., P.C.). Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires, Paris, France† (E.G., P.C.). Cardiology Department, University Hospital of Rouen, France (F.A.). Inherited Cardiovascular Diseases Unit, University College London & St. Bartholomew's Hospital, United Kingdom† (T.G., K.S., P.E.). Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA (N.K.L., U.B.T.). Medical Affairs Department, AFM-Telethon, Evry, France (C. Stalens). Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires, Bordeaux University Hospital (CHU), IHU Liryc, Electrophysiology and Heart Modeling Institute, fondation Bordeaux Université, Univ. Bordeaux, INSERM U1045, France (F.S.). Université François Rabelais, Cardiology Department, CHU Tours, France (D. Babuty). INSERM, UMR1087, Université de Nantes, L'Institut du Thorax, CHU de Nantes, CIC, Centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires de Nantes, France† (J.-N.T.). Department of Electrophysiology and Pacing, InParys Clinical Research Group, Clinique Ambroise Paré, Neuilly-sur-Seine, France (G.M.). William Harvey Research Institute, Queen Mary University London, United Kingdom (K.S.). APHP, Hôtel-Dieu Hospital, Centre d'Epidémiologie Clinique, INSERM U1153, Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, France (R.P.). APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord-Est-Ile de France, Garches (P.L., A.F.). Hôpital Européen Georges Pompidou, Département de Cardiologie, Unité de Rythmologie, Paris, France (E.M.). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, France (G.S., X.F.). Cardiology Department, University Hospital of Caen, France (F.L.). APHP, UF Cardiogénétique et Myogénétique, Centre de Génétique, GH Pitié Salpêtrière, Paris, France (P.R., C.M.). APHP, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de Neurologie, Réanimation et Rééducation Pédiatriques, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France; UMR 1179 INSERM, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Montigny-le Bretonneux (S.Q.-R., I. Dabaj). Cardiologie A, University Hospital, Lille, France (D.K.). CHU Lille, Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Univ Lille, Inserm, UMR 1190 -Translational research in diabetes, EGD European Genomic Institute for Diabetes, France (M.-C.V.). Service de Cardiologie, Hôpital Est, Lyon, France† (P.C.). Department of Cardiology, La Timone Hospital, Aix-Marseille Université, France (P.A.). APHM, Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Hôpital Timone, Aix Marseille Université, Inserm UMR_S 910, GMGF, France (E.S.). Department of Cardiology, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy-Brabois, Vandœuvre les Nancy Cedex, France (N.S.). Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI - UMR 1099, France (P. Mabo, R.M.). Département de Rythmologie, Clinique Pasteur, Toulouse, France (N.C.). University Hospital Rangueil, Cardiology department; Unité Inserm U1048, Toulouse, France (P. Maury). Département de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, INSERM-IADI U1254, Vandœuvre les-Nancy, France (J.-M.S.). Department of Cardiology, Division of Medicine (J.M.K., J.V.), and Department of Genetic Medicine (T.T.), The Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Victoria, Australia. Department of Cardiology, Leiden University Medical Centre, the Netherlands (A.G.A.A., K.Z.). AP-HP, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, service de neurologie pédiatrique, Hôpital Necker, GH Necker-Enfants malades, Paris, France (C.B., I. Desguerre). Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, France (E.B.). AP-HP, Hôpitaux de l'Est Parisien, Cardiology Unit, Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Universités, INSERM, UMR_S 938, Paris, France (F.B.). AP-HP, Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie Congénitale et Pédiatrique, Centre de référence des Malformations Cardiaques Congénitales Complexes-M3C, Hôpital Necker Enfants Malades, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, France (D. Bonnet). Hospices Civils de Lyon, Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Service d'ENMG, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon-Bron, France (F.B., P.P.). Hôpital privé Le Bois, Service de Cardiologie, Lille, France (S.B.). Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, France (A.-C.B.). Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de neurologie, CHU Caen; INSERM U1075, Univer-

sité de Normandie, Caen, France (F.C., S.S.). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Département de Neurologie, Hôpital Purpan, CHU Toulouse, France (B.C.). Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de Neuropédiatrie, Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille (J.-M.C.). Service de Cardiologie, CHU Montpellier, France (J.-M.D.). Aix Marseille University, INSERM, GMGF; Department of Medical Genetics, Childrens' Hospital La Timone, France (A.D.S.-G., N.L.). Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, Service de Génétique Clinique, CHU Rennes, Hôpital Sud, France (F.D., M.F.). Unité de Génétique Clinique, Hôpital Couple Enfant, CHU Grenoble, INSERM U1216, Grenoble Institut des Neurosciences Cellulaires Myology and Pathologies, France (K.D.). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Service de Neuropédiatrie, CHU Angers, France (J.D.). Département de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France (A.E.-L.). Service de cardiologie, CHU Clermont-Ferrand; CNRS équipe thérapies guidées par l'image, Institut-Pascal, France (R.E.). Basic and Translational Myology Laboratory, UMR8251, Université Paris Diderot/CNRS, France (A.F.). Génétique médicale, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France (C.F.). APHM, pole ENDO, Hôpital la conception, INSERM, INRA, C2VN, Aix Marseille University, France (B.G.). Cardio-Thoracic Surgery Unit and Pathology Department, Rouen University Hospital, France (A.G.). Department of Cardiology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris and INSERM U970, Hôpital Européen Georges Pompidou, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France (A.H.). Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, Paris, France (A.I., M. Mayer). Sorbonne University, Inserm U938, Saint-Antoine Research Centre, Institute of Cardiomatolism and Nutrition, Paris, France (I.J., O.L., C. Vatié, C. Vigouroux). APHP, Saint-Antoine University Hospital, Department of Molecular Biology and Genetics, Paris, France (I.J., O.L., C. Vatié, C. Vigouroux). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Department of Neurology, CHU Montpellier, France (R.J.M.). CHRU de Tours, Université François Rabelais de Tours, UMR INSERM U1253, Tours, FILNEMUS, French neuromuscular reference centers, France (E.L.). Univ. Lille, Inserm U1167, Institut Pasteur; CHRU de Lille, Department of Cardiology, France (N.L.). Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de neuropédiatrie, CHU Strasbourg, Hôpital Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France (V.L.). InParys Clinical Research Group, Clinique Ambroise Paré, Neuilly sur Seine, France (A.L.). Service de Génétique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris (F.L.). Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires AOC, Laboratoire des Explorations Fonctionnelles, CHU de Nantes, France (A. Magot, Y.P.). Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Service Explorations Fonctionnelles Neurologiques, Hôpital Femme Mère Enfant, CHU Lyon, France (V.M.). Service de génétique médicale, CHU Nantes, France (S.M.). APHP, Department of Cardiology, Bobigny Hospital, Paris XIII University, INSERM UMR S-942, France (C.M.). Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de Neurologie, CHU Nancy, France (M. Michaud). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Service de Neurologie, Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes, France (M.-C.M.-M.). Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRs 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France (A. Muchir). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Service de Neurologie, CHU Angers, France (A.N.-P.). Clinique de Génétique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille, France (F.P.). Centre de référence des maladies neuromusculaires AOC, Service de Neurologie et de Neurophysiologie Clinique CHRU Tours, France (J.P.). University Hospital Rangueil, Cardiology Department, CHU Toulouse, France (A.R.). Service de Pédiatrie A, Neurologie pédiatrique, CHU Reims, France (P.S.). Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Service de Neuropédiatrie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France (C. Sarret). Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Service de Neurologie, Hôpital Gabriel Montpied, CHU Clermont-Ferrand, France (F.T.). Service de Neurophysiologie Clinique, Université de Lille 2, Département de Neurologie, Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille, France (C.T.). Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Service de Médecine Physique et de Réadaptation, CHRU de Lille; URePSS - EA 7369, équipe "Activité Physique, Muscle, Santé", Université de Lille 2, France (V.T.). Service de Génétique, CHU Tours, Inserm UMR 1253, iBrain, Université de Tours, France (A.T.). APHP, Saint-Antoine University Hospital, National Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity, Department of Endocrinology, Diabetology and Reproductive Endocrinology, Paris, France (C. Vatié, C. Vigouroux). Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Service de Neuropédiatrie, CHU Montpellier, France (U.W.). Department of Cardiology, Westmead Hospital, Westmead Applied Research Centre, University of Sydney Westmead, Australia (S.K.).

Acknowledgments

R. Ruffy reviewed the manuscript for style and language.

Sources of Funding

This study was funded by grants from the AFM-Téléthon (French Alliance against Myopathies), which was not involved in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. Some of this work was undertaken at University College London (United Kingdom) and St. Bartholomew's Hospital (London, United Kingdom), which received a portion of funding from the United Kingdom Department of Health's National Institute for Health Research Biomedical Research Centres funding scheme.

Disclosures

None.

REFERENCES

1. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol*. 1998;122:42–66. doi: 10.1006/jsbi.1998.3987
2. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ Jr, Spudich S, De Girolami U, 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;341:1715–1724. doi: 10.1056/NEJM199912023412302
3. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, Muntoni F, Greenberg CR, Gary F, Urtizberea JA, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1999;21:285–288. doi: 10.1038/6799
4. Vantghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, Milaure A, Lascols O, Vermersch P, Wemeau JL, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5337–5346. doi: 10.1210/jc.2003-031658
5. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123–135a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu301
6. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med*. 2006;354:209–210. doi: 10.1056/NEJMc052632
7. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:493–500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1677–1749. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.053
9. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
10. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2299–2307. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.058
11. Heller F, Dabaj I, Mah JK, Bergouinoux J, Essid A, Bönneemann CG, Rutkowski A, Bonne G, Quijano-Roy S, Wahbi K. Cardiac manifestations of congenital LMNA-related muscular dystrophy in children: three case reports and recommendations for care. *Cardiol Young*. 2017;27:1076–1082. doi: 10.1017/S1047951116002079
12. Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982;65:457–464.
13. van Smeden M, de Groot JA, Moons KG, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, Reitsma JB. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:163. doi: 10.1186/s12874-016-0267-3
14. Austin PC, Allignol A, Fine JP. The number of primary events per variable affects estimation of the subdistribution hazard competing risks model. *J Clin Epidemiol*. 2017;83:75–84. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.017
15. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30:377–399. doi: 10.1002/sim.4067
16. Rubin, DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York, NY: John Wiley and Sons; 2004.
17. Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the sub-distribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509. doi: 10.1080/01621459.1999.10474144
18. Li J, Scheike TH, Zhang MJ. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Anal*. 2015;21:197–217. doi: 10.1007/s10985-014-9313-9
19. Vergouwe Y, Royston P, Moons KG, Altman DG. Development and validation of a prediction model with missing predictor data: a practical approach. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:205–214. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.03.017
20. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15:361–387. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4
21. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33. doi: 10.1186/1471-2288-13-33
22. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. 2017. <https://www.R-project.org/>.
23. Hosmer DW, Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000:143–202.
24. D'Agostino RB, Nam B-H. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: Balakrishnan N, Rao CR, eds. *Handbook of Statistics v23: Advances in Survival Analysis*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2004.
25. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221–1230. doi: 10.1056/NEJMoa1608029
26. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, McNulty JH, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1161–1166. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.045
27. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937
28. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2017;318:1377–1384. doi: 10.1001/jama.2017.12126

3. Article 3 : Évaluation d'un traitement préventif

3.1. Résumé

Les dystrophinopathies sont des maladies héréditaires liées à l'X causées par des mutations du gène *DMD*, associées à une expression altérée de la dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques et à une fonte et une faiblesse musculaires progressives. Les mutations *DMD* hors cadre de lecture entraînent généralement une absence d'expression de la dystrophine et une atteinte musculaire occasionnant une perte de la marche dans l'enfance ou à adolescence connue sous le nom de dystrophie musculaire de Duchenne, tandis que les mutations en phase sont associées à une expression résiduelle de la dystrophine et à une implication musculaire plus légère connue sous le nom de dystrophie musculaire de Becker.

La prévalence de la cardiomyopathie dilatée chez les patients présentant des dystrophinopathies atteint 75% chez les patients atteints de DMD et se situe entre 17 et 74% chez les patients atteints de DMB. La prévention de l'insuffisance cardiaque terminale, l'une des causes de décès les plus fréquentes chez ces patients, est au cœur de leur prise en charge.

Chez les patients atteints de DMD, les sociétés professionnelles de cardiologie américaines et européennes préconisent un traitement précoce par IEC lorsque la FEVG passe sous la barre des 50%, mais rien n'est clairement indiqué pour les patients atteints de DMB, ce qui entraîne des pratiques de prise en charge différentes chez ces patients.

À partir d'un registre multicentrique de patients atteints de DMB, nous avons inclus rétrospectivement les patients se présentant entre janvier 1990 et avril 2019 avec une FEVG ≥ 40 et $\leq 49\%$. Nous avons utilisé une analyse par score de propension pour comparer le risque d'hospitalisation pour prise en charge de l'insuffisance cardiaque, et le passage de la FEVG en dessous de 35% chez les patients ayant reçu un traitement lorsque la FEVG est tombée en dessous de 40% (traitement conventionnel), contre moins de 50% (traitement précoce).

Parmi les patients avec des traitements précoces par rapport aux traitements conventionnels :

- 2 (3,9%) contre 4 (11,8%) ont été hospitalisés pour prise en charge de l'insuffisance cardiaque (Hazard ratio (HR) [Intervalle de confiance à 95% (95% IC)] = 0,151 [0,028 - 0,822]; p = 0,029)
- 9 (17,6%) contre 10 (29,4%) avaient une diminution de la FEVG inférieure à 35% (HR [95% IC] = 0,290 [0,121 - 0,694]; p = 0,005).

Le pronostic cardiaque à long terme des patients présentant une DMB était significativement meilleur lorsque le traitement par IEC a été introduit après une diminution de la FEVG en dessous de 50%, au lieu de moins de 40% comme recommandé dans les directives de pratique actuelles publiées par les sociétés professionnelles.

Cette étude peut donc avoir un impact majeur sur la prise en charge cardiaque des patients atteints de DMB.

3.2. Article

Caroline Stalens, Leslie Motté, Anthony Béhin, Rabah Ben Yaou, France Leturcq, Guillaume Bassez, Pascal Laforêt, Bertrand Fontaine, Stéphane Ederhy, Marion Masingue, Malika Saadi, Sarah Leonard Louis, Nawal Berber, Tanya Stojkovic, Denis Duboc, et Karim Wahbi. 2021. « Improved Cardiac Outcomes by Early Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Becker Muscular Dystrophy ». *Journal of Neuromuscular Diseases* 8(4):495-502. doi: 10.3233/JND-200620

Références : 3,13,14,18,21,23,27,29,30,33,38,45,47,49,52,62,64,65,68,71,74,75,77,80,81,84,88,97,102

Research Report

Improved Cardiac Outcomes by Early Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Becker Muscular Dystrophy

Caroline Stalens^{a,b}, Leslie Motté^c, Anthony Béhin^d, Rabah Ben Yaou^d, France Leturcq^e,
Guillaume Bassez^d, Pascal Laforêt^f, Bertrand Fontaine^d, Stéphane Ederhy^g, Marion Masingue^d,
Malika Saadi^c, Sarah Leonard Louis^d, Nawal Berber^d, Tanya Stojkovic^d,
Denis Duboc^{c,h} and Karim Wahbi^{c,h,i,*}

^aMedical Affairs Department, AFM-Téléthon, Evry, France

^bINSERM Unit 970, Paris Cardiovascular Research Centre (PARCC), France

^cAP-HP, Cochin Hospital, Cardiology Department, Paris, France

^dAP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Reference Center for Muscle Diseases Paris-Est, Myology Institute, Paris, France

^eAP-HP, Cochin Hospital, Department of Genetics and Molecular Biology, Paris, France

^fNeurology Department, CHU Paris IdF Ouest–Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

^gAP-HP, Saint Antoine Hospital, Cardiology Department, Paris, France

^hUniversité Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France

ⁱInserm, UMRS, Paris, France

Abstract.

Background: The latest practice guidelines from the American College of Cardiology/American Heart Association recommend the prescription of an ACE-i for patients presenting with non-ischemic cardiomyopathy when left ventricular ejection fraction (LVEF) falls below 40%.

Objective: To determine if the initiation of treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) earlier than recommended by practice guidelines issued by professional societies improves the long-term cardiac outcomes of patients presenting with Becker muscular dystrophy (MD) cardiomyopathy.

Methods: From a multicenter registry of Becker MD, we selected retrospectively patients presenting between January 1990 and April 2019 with a LVEF ≥ 40 and $\leq 49\%$. We used a propensity score analysis to compare the risk of a) hospitalization for management of heart failure (HF), and b) a decrease in LVEF to $<35\%$ in patients who received an ACE-i when LVEF fell below 40% (conventional treatment), versus below 50% (early treatment).

Results: From the 183 patients entered in our registry, we identified 85 whose LVEF was between 40 and 49%, 51 of whom received early and 34 received conventional ACE-i treatment. Among patients with early versus conventional treatments, 2 (3.9%) versus 4 (11.8%) were hospitalized for management of HF [hazard ratio (HR) 0.151; 95% confidence interval (CI) 0.028 to 0.822; $p=0.029$], and 9 (17.6%) versus 10 (29.4%) had a decrease in LVEF below 35% (HR 0.290; 95% CI 0.121 to 0.694; $p=0.005$).

*Correspondence to: Karim Wahbi, MD, PhD., Cardiology Department, Cochin Hospital, 27 rue du Faubourg Saint Jacques,

75679 PARIS Cedex 14, France. Tel.: +33 1 58 41 16 53; Fax: +33 1 58 41 16 05; E-mail: karim.wahbi@aphp.fr.

36 **Conclusions:** The long-term cardiac outcome of patients presenting with Becker MD was significantly better when treatment
37 with ACE-i was introduced after a decrease in LVEF below 50%, instead of below 40% as recommended in the current
38 practice guidelines issued by professional societies.

Keywords: Becker muscular dystrophy, non-ischemic cardiomyopathy, inherited myopathy, angiotensin-converting enzyme
39 inhibitor, heart failure
40

36 ABBREVIATIONS

ACE-i angiotensin-converting enzyme inhibitors
aSMD absolute standardized mean difference
CI confidence interval
EF ejection fraction
HF heart failure
IPTW inverse probability of treatment weighting
LV left ventricular
MD muscular dystrophy

37 INTRODUCTION

38 Dystrophinopathies are X-linked inherited dis-
39 eases caused by mutations in the *DMD* gene,
40 associated with altered expression of dystrophin in
41 skeletal and cardiac muscles and progressive muscle
42 wasting and weakness. Out-of-frame *DMD* muta-
43 tions generally result in an absence of dystrophin
44 expression and with loss of ambulation in early teens
45 known as Duchenne muscular dystrophy (MD), while
46 in-frame mutations are associated with residual dys-
47 trophin expression and milder muscle involvement
48 known as Becker MD [1–5].

49 The prevalence of dilated cardiomyopathy in
50 patients presenting with dystrophinopathies reaches
51 75% in Duchenne MD and is between 17 and 74% in
52 Becker MD [2, 6]. The prevention of endstage heart
53 failure (HF), one of the most common causes of death
54 in these patients, is central in their management [2, 4,
55 7–9]. In children presenting with Duchenne MD and
56 a preserved left ventricular (LV) systolic function,
57 treatment with an angiotensin-converting enzyme
58 inhibitor (ACE-i) introduced by the age of 10 years
59 prevents the development of dilated cardiomyopathy
60 and improves the vital prognosis [10–17]. These ther-
61 apeutic benefits have not been verified in patients
62 suffering from Becker MD, who are treated with
63 an ACE-i when the LV ejection fraction (EF) falls
64 either below 40%, based on the recommendations of
65 the American College of Cardiology/American Heart
66 Association professional societies to prevent the
67 development of HF in non-ischemic cardiomyopathy

[18] or below 50%, with the assumption of obtaining
a beneficial effect similar to that observed in Duch-
enne MD.

The objective of this study was to determine which
of these two strategies is most successful in improv-
ing the cardiac prognosis of patients presenting with
Becker MD.

METHODS

The Becker Heart Registry

77 The Becker Heart Registry was designed and or-
78 ganized by the cardiology department of Cochin
79 hospital and the neurology units of the Myology
80 Institute of Pitié-Salpêtrière and Garches hospitals,
81 and registered with ClinicalTrials.gov (Identifier:
82 NCT02020954). We retrospectively included in this
83 Registry patients 1) ≥ 18 years of age, 2) with
84 pathogenic variants in the *DMD* gene without loss of
85 ambulation before the age of 13 years, correspond-
86 ing to a Duchenne MD phenotype, and 3) referred to
87 our units between January 1990 and April 2019 for
88 management of their disease.

89 Routine patient follow-ups included yearly ambu-
90 latory visits with a cardiologist from one of our
91 medical centers and, for patients complaining of pal-
92 pitations or lightheadedness, or presenting with LV
93 systolic dysfunction, an echocardiogram and 24-h
94 ambulatory electrocardiogram. The prescription of
95 cardioactive treatments, including ACE-i, was left to
96 the judgment of their general cardiologist.

97 We retrospectively entered in a dedicated database
98 the results of all neurological and cardiac investi-
99 gations contained in the patients' medical records.
100 The vital status of patients who were not followed
101 by one of our institutions, or whose circumstances
102 and cause of death were not known at the end of
103 the observation period, was ascertained by contacting
104 their primary physician. This study was approved by
105 our local Ethics Committee (CPP Ile de France VI),
106 which, for this retrospective study waived the formal
patient consents.

107 Patient selection

108 From the overall population included in the Becker
109 Heart Registry, we excluded patients presenting with
110 1) a concomitant disorder that might influence the
111 cardiac involvement by the disease, 2) LVEF <40%
112 at first referral, 3) LVEF \geq 50% at first visit to our
113 cardiology unit and during follow up, or 4) treatment
114 with an ACE-i or angiotensin receptor blocker initi-
115 ated while LVEF was \geq 50% for prevention of HF or
116 systemic hypertension.

117 We included all other patients presenting at first
118 referral or during follow-up with a LVEF between 40
119 and 49% and divided them between 1) early ACE-i
120 treatment group, if initiated while LVEF was between
121 40 and 49%, and 2) conventional ACE-i treatment
122 group, if initiated in presence of a LVEF <40% diag-
123 nosed during follow-up.

124 Study endpoints

125 The primary endpoint of the study was hospital-
126 ization for management of HF. One specificity of
127 our reference centers is that all patient hospitalized
128 for heart failure are referred to a unique cardiol-
129 ogy department in Cochin Hospital, reducing the
130 variability regarding criteria for admissions for HF.
131 An adjudication committee, composed of two of the
132 authors (LM, KW) unaware of the patients' char-
133 acteristics and treatment strategy, reviewed the data
134 and assigned the hospitalizations as prompted by HF,
135 based on prespecified criteria [19]. The secondary
136 study endpoint was a decrease in LVEF to <35%.

137 Statistical analyses

138 Continuous variables are presented as means \pm
139 standard deviations or medians (interquartile range),
140 as appropriate. Categorical variables are presented as
141 counts and percentages.

142 Since this observational study was not randomized,
143 several unbalanced baseline risk factors may have
144 biased the comparisons between early and conven-
145 tional ACE-i treatment groups. A propensity-based
146 approach was used to limit these biases [20]. The
147 propensity score is the probability of patient assign-
148 ment to a particular treatment group based on a set
149 of observed covariates. This probability was mod-
150 eled, using a multiple variables logistic regression,
151 in which the treatment regimen was the dependent
152 and a set of baseline characteristics was the inde-
153 pendent variable. Covariates, identified as potential

154 confounders based on prior publications, included
155 LVEF, age at inclusion in the study, beta-adrenergic
156 blockade, left ventricle dilatation, prominent Q or R
157 waves and QRS duration on the electrocardiogram,
158 systolic blood pressure and loss of ambulation. The
159 individual propensity score derived from this model
160 was then used in an inverse probability of treatment
161 weighting (IPTW) where weighting is defined as the
162 inverse of the probability of receiving the treatment
163 actually received [20, 21].

164 The success of the propensity score was ascer-
165 tained by the balance of baseline characteristics after
166 IPTW. The balance of each variable between the 2
167 groups was evaluated by the standardized difference
168 (i.e. the absolute difference in sample means divided
169 by an estimate of the pooled standard deviation of the
170 variable expressed as a percentage) and the ratio of
171 the variances of the covariates residuals after IPTW.
172 Balancing was considered successful when all abso-
173 lute standardized mean differences (aSMD) for the
174 covariates identified as potential confounders were
175 <0.25 and the ratio of the variances was between 0.5
176 and 2.0 [22]

177 Time-to-event curves were constructed using the
178 Kaplan-Meier product limit estimator, and Cox pro-
179 portional hazards models were used to compare the
180 event hazards between the early ACE-i- and the
181 conventional ACE-i-treated groups, both taking into
182 account the IPTW. The baseline was defined as the
183 time of first diagnosis of LVEF between 40% and
184 49%. The observation period ended when <15%
185 of patients were observable. The proportionality of
186 hazard assumption was evaluated by fitting the inter-
187 action between a variable of interest and the linear
188 follow-up time. The hazard ratios (HR) are expressed
189 with their 95% confidence intervals (CI). All tests
190 were two-sided at the 0.05 significance level.

191 The statistical analyses were performed using the
192 Statistical Analysis Software 9.4 (SAS Institute Inc.,
193 Cary, North Carolina).

194 RESULTS

195 Patient selection

196 The flow of patients selected for the present study
197 is shown in Fig. 1. Among the 183 patients included in
198 the Becker Heart Registry, we excluded 2 presenting
199 with ischemic heart disease, 4 who had undergone
200 cardiac transplantation prior to first referral, and 2
201 whose data were missing. Of the 175 remaining

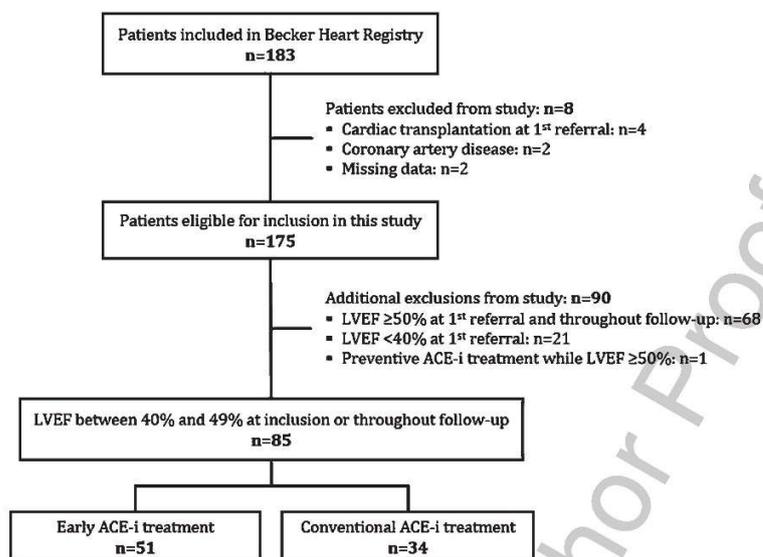


Fig. 1. Extraction of the study sample. ACE-i = angiotensin-converting enzyme inhibitor; LVEF = left ventricular ejection fraction.

202 patients, we excluded 21 with LVEF <40% at first
 203 referral, 68 with LVEF \geq 50% at first referral and
 204 throughout follow-up, and 1 treated prophylactically
 205 with an ACE-i while LVEF was \geq 50%. We ultimately
 206 included 85 patients with LVEF between 40
 207 and 49%, of whom 51 received early and 34 conventional
 208 treatment with an ACE-i, respectively at
 209 baseline and in presence of a LVEF <40% diagnosed
 210 during follow-up. In all patients from the early
 211 treatment group, ACE inhibitors were initiated at
 212 first diagnosis of LVEF below 50%. As no patients
 213 stopped the ACE-I treatment during follow-up, treatment
 214 duration corresponds to the follow-up duration
 215 in the study. The median number of visits per year
 216 of follow-up was 0.58 [0.36–0.95] in patients treated
 217 early, versus 0.61 [0.46–0.86] in the conventionally
 218 treated group ($p = 0.665$). The inclusion periods in the
 219 early and conventional treatment groups were similar
 220 ($p = 0.129$), with, respectively, 15 and 6 patients
 221 included between years 1990 and 2000, 24 and 13
 222 patients between years 2000 and 2010, and 12 and 15
 223 patients between years 2010 and 2020.

224 Baseline characteristics

225 The baseline characteristics before and after IPTW
 226 are shown in Table 1. After IPTW, the baseline

227 characteristics of patients treated with ACE-i early
 228 versus conventionally were similar, including mean
 229 age (30.8 ± 11.9 vs. 31.1 ± 14.3 years; aSMD =
 230 0.02), QRS duration (95.6 ± 12.0 vs. 95.5 ± 13.0 ms;
 231 aSMD = 0.01) and other electrocardiographic measurements,
 232 use of beta-adrenergic blockers (13.3 vs.
 233 11.3 %; aSMD = 0.06) and mean LVEF (47.7 ± 3.1
 234 vs. 47.4 ± 2.9 %; aSMD = 0.11). All absolute standardized
 235 differences for potentially confounding variables were < 25%
 236 and the variance ratios between 0.5 and 2.0, confirming that
 237 the propensity score was correctly calculated. 238

239 Hospitalization for management of heart failure

240 Over median follow-ups of 12.9 [6.1–6.0] and 7.6
 241 [5.0–13.3] years, 2 of 51 patients (3.9%) treated early
 242 and 4 of 34 (11.8%) treated conventionally with
 243 ACE-i had hospitalization for management of HF,
 244 with median times-to-events of 7.0 [3.9–10.2] and
 245 7.6 years [4.4–12.9], respectively (Table 2; Fig. 2).
 246 Among these 6 patients, 2 died of endstage HF and
 247 2 underwent heart transplantation. By Cox model
 248 analysis after IPTW, early ACE-i treatment was
 249 associated with a significantly lower risk of hospitalization
 250 for HF (HR 0.151; 95% CI 0.028 to 0.822, $p = 0.029$; Table 3).

Table 1
Baseline patient characteristics before and after inverse probability of treatment weighting

Characteristics	Before IPT weighting			After IPT weighting		
	ACE-i		aSMD	ACE-i		aSMD
	Early (n = 51)	Conventional (n = 34)		Early (n = 51)	Conventional (n = 34)	
Age at registry inclusion, y	30 ± 12	34 ± 14	0.29	31 ± 12	31 ± 14	0.02
Loss of ambulation	9 (18)	9 (27)	0.21	10 (20)	8 (24)	0.09
Diabetes	4 (7.8)	2 (5.9)	0.08	4.3 (8.7)	1.3 (3.7)	0.21
Systemic hypertension	10 (20)	5 (15)	0.13	10 (21)	5 (15)	0.14
Blood pressure, mmHg						
Systolic	122 ± 17	121 ± 16	0.10	122 ± 16	123 ± 16	0.02
Diastolic	70 ± 14	72 ± 12	0.16	71 ± 14	72 ± 13	0.12
Heart rate, bpm	73 ± 14	74 ± 15	0.10	74 ± 13	74 ± 14.0	0.03
Electrocardiogram						
Intervals, ms						
PR	136.1 ± 15.0	141 ± 20	0.28	137 ± 15	142 ± 19	0.25
QR	95 ± 12	99 ± 15	0.26	96 ± 12	96 ± 13	0.01
Abnormal Q or R waves	48 (94)	32 (94)	0.00	46 (94)	33 (94)	0.02
Echocardiogram						
Left ventricular						
Ejection fraction, %	48 ± 3	48 ± 3	0.08	48 ± 3.1	47 ± 3	0.11
Dilatation	14 (28)	5 (15)	0.32	12 (24)	10 (27)	0.09
Beta-adrenergic blockers	9 (18)	2 (6)	0.37	7 (13)	4 (11)	0.06

Values are means ± SD or numbers (%) of observations. ACE-i = angiotensin-converting enzyme inhibitor, aSMD = absolute standardized mean difference; IPT = inverse probability of treatment; LV = left ventricular.

Table 2
Cardiovascular events during follow-up

	ACE-i treatment	
	Early (n = 51)	Conventional (n = 34)
Hospitalization for management of heart failure		
Number of events	2 (4)	4 (12)
Median time to events, y	7 [4–10]	8 [4–13]
Clinical presentation		
Endstage heart failure	1 (2)	3 (9)
Death due to heart failure	1 (2)	1 (3)
Cardiac transplantation	0	2 (6)
Decrease in left ventricular ejection fraction to <35%		
Number of events	9 (18)	10 (29)
Median time to events, y	7 [4–10]	4 [3–7]

Values are numbers (%) of observations or median [interquartile range]. ACE-i = angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Decrease in left ventricular ejection fraction below 35%

LVEF decreased to <35%, in 9 of 51 patients treated early (17.6%) and in 10 of 34 (29.4%) patients treated conventionally with ACE-i, over median follow-ups of 8.6 [4.3–14.9] and 5.4 years [4.0–8.5], respectively. The median times-to-events were 7.0 [4.0–9.7] and 4.2 years [3.4–6.9], respectively (Table 2; Fig. 2). By Cox model analysis after IPTW, early treatment with ACE-i was associated

with a significantly lower risk of decrease in LVEF below 35% (HR 0.290; 95% CI 0.121 to 0.694; $p = 0.005$; Table 3). The yearly absolute change in LVEF was -0.23 ± 1.73 in the early treatment group versus -0.60 ± 1.97 in the conventional treatment group ($p = 0.791$).

DISCUSSION

Our study shows that, compared with treatment of HF guided by professional guidelines, [18] the introduction of an ACE-i when LVEF falls below 50% improves the long-term prognosis of patients suffering from Becker MD.

These findings are concordant with those of prior studies of Duchenne MD, the most severe dystrophinopathy [12–14], particularly with those of a randomized study, in which the prophylactic use of perindopril in patients with preserved LVEF, between the ages of 8 and 13 years, prevented the development of dilated cardiomyopathy at 5 years of follow-up [16]. Furthermore, after the prolongation of the trial follow-up to 10 years, the survival rate was 93% in the perindopril in contrast with 66% in the placebo group, corresponding to an odds ratio of 0.15 [17]. The magnitude of benefit conferred by ACE-i in our study is similar to that observed in that randomized study, and adds support to their reputed high efficacy in the prevention of myocardial dysfunction in

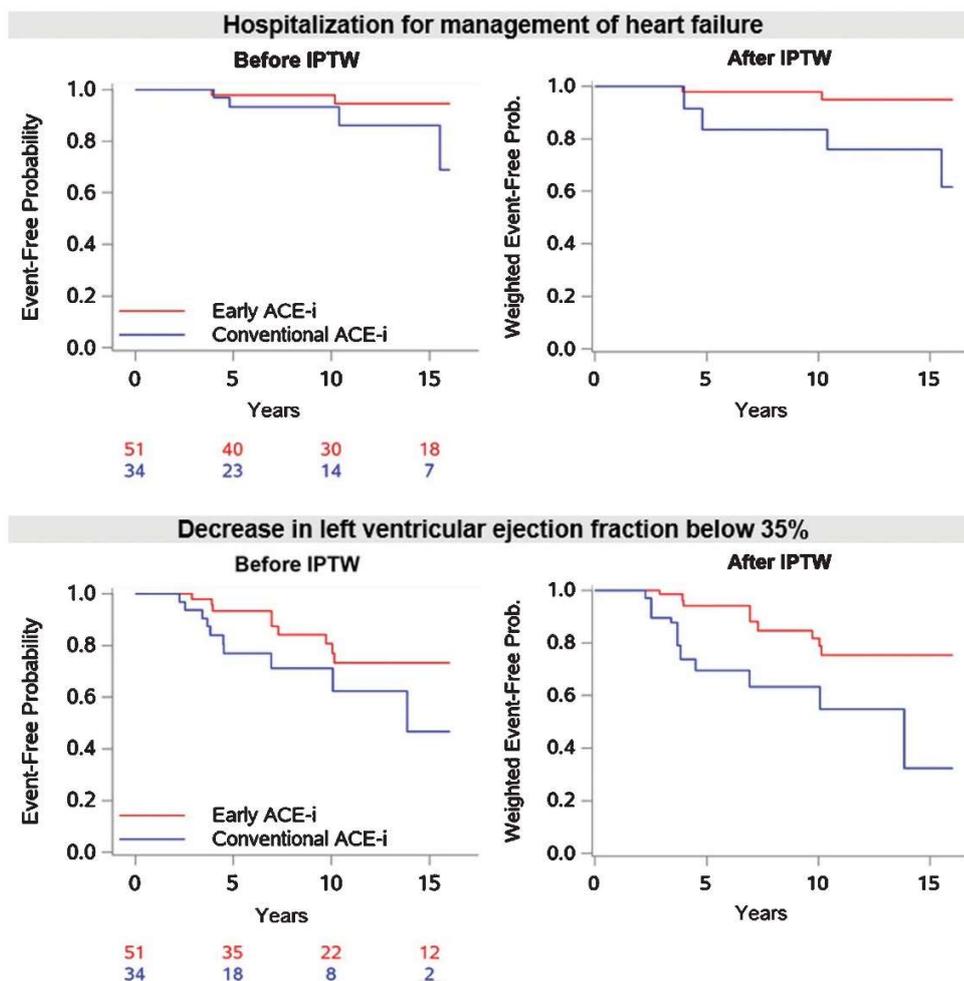


Fig. 2. Hospitalization for management of heart failure and decrease in left ventricular ejection fraction to <35% during follow-up. IPTW = inverse probability of treatment weighting; ACE-i = angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Table 3
Effects of early versus conventional prescription of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Cox model after inverse probability of treatment weighting

	Hazard ratio [95% confidence interval]	<i>p</i>
Hospitalization for management of heart failure	0.151 [0.028–0.822]	0.029
Decrease in left ventricular ejection fraction to <35%	0.290 [0.121–0.694]	0.005

dystrophinopathies, especially when introduced early in the course of the disease, with their preventive benefit becoming manifest after 5 to 10 years of follow-up.

The results of our study strongly support the systematic use of ACE-i in patients presenting with Becker MD as soon as the LVEF falls below 50. While, as found in Duchenne MD, there is currently no evidence that patients with Becker MD whose LVEF is $\geq 50\%$ should be prescribed ACE-i, their potential benefit should nevertheless be further

288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298

examined on the basis of different criteria, and the criteria of eligibility for this treatment may need to be revisited in the future. The presence of myocardial fibrosis might be an important observation, since it has been correlated with disease progression in patients presenting with Duchenne or Becker MD, particularly in presence of a preserved LVEF [23–25]. The combination of disease characteristics, such as fibrosis burden, blood biomarkers, myocardial strain and LVEF may refine the selection of candidates for cardioprotective treatments. It also remains to be determined whether other treatments of HF, for example mineralocorticoid receptor antagonists, perhaps combined with ACE-i, are beneficial in Becker as has been shown in Duchenne MD [26–28].

From a broader perspective, our study contributes to the question regarding the merit of prescribing treatments of HF in non-ischemic cardiomyopathy earlier than recommended by the professional guidelines. An increasing proportion of patients with myocardial disease and preserved LV systolic function are detected during screenings of families with inherited cardiomyopathies or of patients with systemic or neuromuscular disorders [29]. It remains unclear whether ACE-i and other treatments of HF are effective in presence of a normal or mildly impaired LVEF, before thresholds are set and validated in studies of the general population. Our observations suggest that the potential prognostic benefit, safety and cost-effectiveness of prophylactic strategies need to be studied in high-risk disorders.

Limitations of our study

The first limitation of our study is its observational design, which may have biased the estimation of the ACE-i treatment effect. Using a propensity analysis, which most reliably limits the influence of potential confounders in this setting [30] we found a strong and highly significant association between ACE-i treatment and clinically important cardiac endpoints. Since patients treated with ACE-i may have been followed more closely than the untreated patients, perhaps resulting in the earlier detection and treatment of overt LV dysfunction, we compared and found a similar number of cardiological evaluations during follow-up in both groups. The retrospective design of our study is another limitation, which precluded a consistent prescription of the types and doses of ACE-i. Patients from the conventional treatment group were addressed later than the others but this was taken into consideration in the analysis via the propensity score.

CONCLUSIONS

In patients with Becker MD, treatment with ACE-i introduced when LVEF fell below 50%, instead of 40% as recommended by the guidelines of professional societies, was associated with better cardiac outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by grants from AFM-Téléthon (Association Française contre les Myopathies)

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to disclose.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JND-200620>.

REFERENCES

- [1] Bushby KM, Gardner-Medwin D, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Cleghorn NJ, et al. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities. *J Neurol* févr. 1993;240(2):105-12.
- [2] Hoogerwaard EM, de Voogt WG, Wilde AA, van der Wouf PA, Bakker E, van Ommen GJ, et al. Evolution of cardiac abnormalities in Becker muscular dystrophy over a 13-year period. *J Neurol* oct. 1997;244(10):657-63.
- [3] Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Nguyen PN, Caskey CT. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res* 9 déc. 1988;16(23):11141-56.
- [4] Comi GP, Prella A, Bresolin N, Moggio M, Bardoni A, Gallanti A, et al. Clinical variability in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. *Brain J Neurol* févr. 1994;117 (Pt 1):1-14.
- [5] Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: Correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* oct. 1989;45(4):498-506.
- [6] Emery AEH. *Duchenne muscular dystrophy*. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2003. pp. 270.
- [7] Melacini P, Fanin M, Danielli GA, Fasoli G, Villanova C, Angelini C, et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. déc. 1993;22(7):1927-34.
- [8] Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* sept. 1996;132(3):642-7.
- [9] Park OY, Ahn Y, Park WS, Lim JH, Park HW, Kim JH, et al. Rapid progression from hypertrophic cardiomyopathy to

- 398 heart failure in a patient with Becker's muscular dystrophy. 447
 399 Eur J Heart Fail juin. 2005;7(4):684-8. 448
- 400 [10] Russo V, Papa AA, Williams EA, Rago A, Palladino A, 449
 401 Politano L, et al. ACE inhibition to slow progression of 450
 402 myocardial fibrosis in muscular dystrophies. Trends Cardiovasc 451
 403 Med. 2018;28(5):330-7. 452
- 404 [11] Silva MC, Magalhães TA, Meira ZMA, Rassi CHRE, 453
 405 Andrade AC de S, Gutierrez PS, et al. Myocardial Fibrosis 454
 406 Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: 455
 407 A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 01 2017; 456
 408 2(2):190-9. 457
- 409 [12] Dittrich S, Graf E, Trollmann R, Neudorf U, Schara U, 458
 410 Heilmann A, et al. Effect and safety of treatment with 459
 411 ACE-inhibitor Enalapril and β -blocker metoprolol on the 460
 412 onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular 461
 413 dystrophy—a randomized, double-blind, placebo-controlled 462
 414 trial. Orphanet J Rare Dis. 10 2019;14(1):105. 463
- 415 [13] Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, Dvorchik I, Yin H, 464
 416 Canter C, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril 465
 417 and losartan for the treatment of cardiomyopathy in 466
 418 duchenne muscular dystrophy. PLoS Curr. 12 déc. 2013;5. 467
- 419 [14] Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. 468
 420 Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or 469
 421 beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular 470
 422 dystrophy. Am J Cardiol. 1 juill. 2012;110(1):98-102. 471
- 423 [15] Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing 472
 424 and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular 473
 425 dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. Cochrane Database Syst Rev. 16 oct. 2018;10: 474
 426 CD009068. 475
- 427 [16] Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux J-Y, Valksman G, 476
 428 Bécane H-M. Effect of perindopril on the onset and progression 477
 429 of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular 478
 430 dystrophy. J Am Coll Cardiol. 15 mars. 2005;45(6):855-7. 479
- 431 [17] Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain 480
 432 A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in 481
 433 Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. Am Heart J. sept. 2007;154(3):596-602. 482
- 434 [18] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, 483
 435 Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update 484
 436 of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of 485
 437 Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical 486
 438 Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 08. 2017;70(6):776-803. 487
- 439 [19] Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip 488
 440 DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and 489
 441 Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical 490
 442 Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical 491
 443 Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular 492
 444 Endpoints Data Standards). J Am Coll Cardiol. 28 493
 445 juill. 2015;66(4):403-69. 494
- 446 [20] Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity 495
 447 score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1983;70(1):41-55. 496
- 448 [21] Pirracchio R, Resche-Rigon M, Chevret S. Evaluation of the 497
 449 Propensity score methods for estimating marginal odds 498
 450 ratios in case of small sample size. BMC Med Res Methodol. 499
 451 déc. 2012;12(1):70. 500
- 452 [22] Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review 501
 453 and a look forward. Stat Sci Rev J Inst Math Stat. 1 févr. 502
 454 2010;25(1):1-21. 503
- 455 [23] Florian A, Ludwig A, Engelen M, Waltenberger J, Rösch 504
 456 S, Sechtem U, et al. Left ventricular systolic function and 505
 457 the pattern of late-gadolinium-enhancement independently 506
 458 and additively predict adverse cardiac events in muscular 507
 459 dystrophy patients. J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc 508
 460 Cardiovasc Magn Reson. 25 sept. 2014;16:81. 509
- 461 [24] Marty B, Gilles R, Toussaint M, Béhin A, Stojkovic T, 510
 462 Eymard B, et al. Comprehensive evaluation of structural and 511
 463 functional myocardial impairments in Becker muscular 512
 464 dystrophy using quantitative cardiac magnetic resonance imaging. 513
 465 Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 1 août. 2019;20(8): 514
 466 906-15. 515
- 467 [25] Menon SC, Etheridge SP, Liesemer KN, Williams RV, Bard- 516
 468 sley T, Heywood MC, et al. Predictive value of myocardial 517
 469 delayed enhancement in Duchenne muscular dystrophy. 518
 470 Pediatr Cardiol. oct. 2014;35(7):1279-85. 519
- 471 [26] Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He 520
 472 X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne 521
 473 muscular dystrophy: A randomised, double-blind, 522
 474 placebo-controlled trial. Lancet Neurol. févr. 2015;14(2): 523
 475 153-61. 524
- 476 [27] Raman SV, Hor KN, Mazur W, He X, Kissel JT, Smart S, et 525
 477 al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular 526
 478 dystrophy: Results of a two-year open-label extension 527
 479 trial. Orphanet J Rare Dis. 20. 2017;12(1):39. 528
- 480 [28] Raman SV, Hor KN, Mazur W, Cardona A, He X, Halnon N, 529
 481 et al. Stabilization of Early Duchenne Cardiomyopathy With 530
 482 Aldosterone Inhibition: Results of the Multicenter AIDMD 531
 483 Trial. J Am Heart Assoc. 2019;8(19):e013501. 532
- 484 [29] Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: Clinical and 533
 485 genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll 534
 486 Cardiol. 19 avr. 2011;57(16):1641-9. 535
- 487 [30] D'Agostino RB, D'Agostino RB. Estimating treatment 536
 488 effects using observational data. JAMA. 17 janv. 2007; 537
 489 297(3):314-6. 538

SYNTHESE ET DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

Ce travail de thèse a permis des avancées significatives dans la connaissance de l'atteinte cardiaque des maladies neuromusculaires d'une part et dans la façon d'envisager leur prise en charge d'autre part.

1.1. Prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients atteints de maladies mitochondriales

Dans un premier temps, identifier la prévalence d'un évènement permet de mieux appréhender l'état de santé d'une population et donc de mieux anticiper sa prise en charge. C'était l'objectif de l'étude de la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients atteints de maladies mitochondriales. Nous avons observé une prévalence de l'hypertension artérielle de 41.5% dans la population étudiée (45% chez les hommes et 39% chez les femmes) et les patients hypertendus étaient significativement plus âgés que les autres, plus atteints de diabète et d'insuffisance rénale et présentaient plus souvent une hypertrophie du ventricule gauche. Ce travail a également permis de montrer que la prévalence était supérieure à celle de la population générale avec un ratio standardisé de 1.65 pour la population totale (1.47 pour les hommes et 1.98 chez les femmes) et que l'écart entre prévalence dans notre population d'étude et prévalence dans la population générale était plus important pour des sous-populations jeunes et pour les patients atteints de mutations spécifiques, notamment MERRF et MELAS. Enfin, cela nous a permis d'identifier que chez les patients MELAS, l'hypertension était associée de manière significative au taux de mutation dans le sang et à l'âge.

Ces travaux ouvrent donc des perspectives quant à l'exploration des mécanismes physiopathologiques de l'hypertension impliqués dans les maladies mitochondriales. Enfin, dans une perspective plus large, nos résultats abondent dans le sens de la théorie selon laquelle le

bagage génétique mitochondrial pourrait influencer l'épidémiologie de l'hypertension artérielle en population générale.

1.2. Élaboration d'un score prédictif du risque de mort subite par tachyarythmie ventriculaire chez les patients atteints de laminopathies

Dans un second temps, nous avons développé et validé un modèle pour prédire le risque de mort subite par trouble du rythme ventriculaire chez les patients atteints de laminopathies, pouvant aider à la fois les patients et les médecins dans la prise de décision d'implantation d'un défibrillateur cardiaque pour prévenir la mort subite. Ce score a été développé sur une cohorte de 444 patients français et validé sur une cohorte de 145 patients issus d'une cohorte internationale multicentrique. Comparé aux recommandations actuelles (pente de calibration = 1.316 et c-index = 0.696), et grâce à une meilleure discrimination et calibration (cohorte de dérivation : pente de calibration = 0.827 et c-index = 0.776 – cohorte de validation : pente de calibration = 1.082 et c-index = 0.800), ce score apporte un bénéfice aussi bien en termes de prévention de la mort subite qu'en termes d'implémentation inutile de défibrillateur cardiaque. Les meilleures performances de ce score viennent principalement du fait que dans le modèle nous avons considéré la FEVG comme une variable continue et avons ajouté les BAV comme prédicteurs. Une autre approche complémentaire, l'index de reclassification nette, confirme la plus-value apportée par notre score prédictif. En effet, un score entre 7% et 10% aurait empêché la mort subite de 11 à 15 patients (reclassification nette avec amélioration chez les patients avec évènements de 21,2% -28,8%), et engendré des implantations inutiles de défibrillateurs dans 24 à 50 patients (reclassification nette sans amélioration chez les patients ne présentant pas d'évènement, 13,9% -28,9%). Ceci correspond à 2,7 à 3,2 implantations supplémentaires de défibrillateurs pour éviter 1 mort subite.

Au-delà du bénéfice direct que ces travaux peuvent apporter aux patients atteints de laminopathies, compte-tenu des progrès considérables dans la compréhension de la génétique et des causes inflammatoires de la mort subite, notre étude prouve que les modèles prédictifs de mort subite basés sur l'étiologie de la maladie sont possibles et améliorent la prise en charge des

patients. D'autre part, ces résultats ouvrent la voie à une médecine personnalisée dans cette pathologie et sans doute applicable à d'autres pathologies rares.

1.3. Effet d'un traitement précoce par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la dystrophie musculaire de Becker

Enfin, nous avons pu montrer que, par rapport au traitement de l'insuffisance cardiaque recommandé par les sociétés savantes, l'introduction d'un traitement par IEC dès que la FEVG tombe en dessous de 50% améliore le pronostic à long terme des patients atteints de DMB. Ces résultats concordent avec ceux d'études antérieures chez les patients atteints de DMD, la dystrophinopathie la plus sévère. Parmi les patients avec des traitements précoces par rapport aux traitements conventionnels, 2 (3,9%) contre 4 (11,8%) ont été hospitalisés pour prise en charge de l'insuffisance cardiaque (HR [95% IC] = 0,151 [0,028 - 0,822]; p = 0,029) et 9 (17,6%) contre 10 (29,4%) avaient une diminution de la FEVG inférieure à 35% (HR [95% IC] = 0,290 [0,121 - 0,694]; p = 0,005). Cette étude est une première pierre en faveur de l'utilisation systématique des IEC chez les patients atteints de DMB dès que la FEVG tombe en dessous de 50% mais le bénéfice potentiel doit néanmoins être examiné plus en détail sur la base de différents critères, et les critères d'éligibilité à ce traitement devront peut-être être revus à l'avenir. Il reste aussi à déterminer si d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque, seuls ou en combinaison, pourraient être bénéfiques chez les DMB comme cela a été montré dans la DMD.

2. Discussion sur les approches méthodologiques et statistiques

Dans chacun des projets de recherche mené dans le cadre de cette thèse, des méthodes statistiques adaptées ont permis de tirer des résultats solides à partir de données observationnelles.

Ceci nous a amené à identifier de potentiels difficultés et biais méthodologiques, pris en compte directement dans les analyses pour certains, à garder à l'esprit à la lecture des résultats pour d'autres. Dans les deux cas, il est important d'en discuter ici et de les mettre en perspective des résultats obtenus.

Au-delà des conclusions cliniques directes que l'on peut tirer, ces travaux amène une réflexion plus large sur les outils que l'on peut utiliser dans le champ des maladies rares, présentant des caractéristiques communes avec les pathologies étudiées à travers ces recherches.

La discussion s'articulera donc autour des points suivants :

- La gestion des données manquantes et les imputations multiples,
- L'inférence causale et l'analyse de données observationnelles avec l'utilisation du score de propension,
- L'élaboration de score prédictif et le risque compétitif dans les analyses de survie,
- Le choix des critères de jugement.

2.1. Gestion des données manquantes et imputations multiples

A l'ère du « Big Data » et malgré la quantité de données disponibles en perpétuelle croissance, l'appréhension des données manquantes reste une problématique très répandue dans les problèmes statistiques. Ignorer les données manquantes peut entraîner une perte de précision, et peut même introduire de forts biais dans les modèles d'analyse.

Dans le domaine des maladies rares, il s'agit d'un réel enjeu. En effet, par définition, le nombre de patients par pathologie étant faible, la collecte des données s'avère plus complexe. Pour obtenir des effectifs suffisants, il est souvent nécessaire de collecter des données multicentriques.

Les pratiques de prise en charge en soins courants peuvent différer d'un centre à l'autre et les données disponibles ne sont pas toujours complètement homogènes, comme cela pourrait l'être dans un essai clinique, suivant un protocole rigoureux. D'autre part, il s'agit souvent de pathologies à évolution lente, nécessitant des durées de suivi longues et donc une hétérogénéité dans le suivi des patients. Les données manquantes sont donc plus fréquentes dans le contexte des maladies rares que dans d'autres pathologies.

La question qui se pose face à des données manquantes est de savoir comment les traiter et éventuellement les compléter sans dénaturer le jeu de données initial.

Pour appréhender au mieux cette problématique, Little et Rubin ont défini des patterns d'absence de données, sur lesquels nous pouvons nous appuyer.⁵⁹

- Les données manquantes d'une variable explicative sont manquantes de façon complètement aléatoire (Missing Completely At Random ou MCAR) si leur probabilité d'être manquantes ne dépend pas des mesures, observées ou non, des autres variables explicatives.
- Les données manquantes d'une variable explicative sont manquantes aléatoirement (Missing At Random ou MAR) si leur probabilité d'être manquantes est liée aux valeurs observées des autres variables explicatives.
- Les données manquantes d'une variable explicative sont manquantes non aléatoirement (Missing Not At Random ou MNAR) si leur probabilité d'être manquantes dépend de variables non observées ou de la valeur qu'aurait la donnée manquante si elle était présente.

Il n'existe pas de règle pour choisir le pattern d'absence de données qui s'applique à un jeu de données. Il s'agit avant tout d'hypothèses. Afin de pouvoir décider quelle approche utiliser pour traiter les données manquantes, il est donc essentiel de comprendre le jeu de données considéré.

Traiter les données manquantes permet de « réparer » un jeu de données afin de le rendre exploitable. Il est possible de supprimer les données manquantes ou alors de les remplacer par des données artificielles. Dans le dernier cas, on parle d'imputation.

Les méthodes d'imputation de données manquantes sont multiples et vont des plus rudimentaires - comme l'extrapolation à partir des dernières données disponibles (ou Last Observation Carried Forward – LOCF), l'imputation par la médiane ou par la moyenne - à des méthodes plus élaborées, par modélisation ou apprentissage statistique – comme la méthode des K-plus proches voisins (K-nearest neighbors – KNN), les forêts aléatoires ou encore l'imputation multivariée par équations chaînées (multivariate imputation by chained equations – MICE).

Quoi qu'il en soit, aucune technique de gestion des données manquantes ne remplacera un jeu de données initial et il y aura toujours une perte d'informations. Au pire des cas, si l'on n'est pas vigilant, on peut biaiser le jeu de données en induisant ou en modifiant des relations entre les variables. Dans le meilleur des cas, on pourra limiter la perte d'information tout en préservant au mieux la structure initiale du jeu de données.

Dans le cas de notre étude sur l'élaboration d'un score prédictif, nous avons fait l'hypothèse de données manquantes de type MAR et avons pris l'option de les traiter par imputations multiples par équations chaînées. Cette méthode est considérée comme particulièrement efficace et flexible.

Dans la méthode MICE¹⁶, qui est une méthode paramétrique, une chaîne d'équations de régression est utilisée pour obtenir des imputations, ce qui signifie que les variables avec des données manquantes sont imputées une par une. Les modèles de régression utilisent les informations de toutes les autres variables du modèle. MICE est une méthode à imputations multiples ce qui signifie que la procédure est répétée un certain nombre de fois afin de créer un certain nombre de jeux de données imputées et ainsi réduire l'erreur due à l'imputation.

Il pourrait être intéressant de faire des analyses de sensibilité de la méthode d'imputation choisie, avec par exemple l'utilisation d'une méthode basée sur le principe des forêts aléatoires, qui a également montré ses performances.

2.2. Inférence causale, données observationnelles et score de propension

L'étude randomisée, reconnue comme le gold standard pour établir formellement un lien de causalité, n'est pas toujours possible lorsque la pathologie étudiée est rare ou pour des raisons éthiques. L'avantage principal d'une telle méthode est que l'allocation du traitement est indépendante à la fois du clinicien et du patient : les bras de traitements ont donc initialement des caractéristiques similaires. De ce fait, on peut attribuer au traitement les différences observées sur les critères de jugement. En revanche, à partir de données observationnelles en soins courants, on observe des biais d'indication. Par exemple, les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie auraient pu recevoir les traitements plus tôt.

Cependant, beaucoup d'autres biais sont à considérer. Dans les essais randomisés par exemple, le biais de sélection est souvent majeur puisqu'ils concernent souvent des populations homogènes, peu représentatives des malades réellement traités en soins courants. On peut donc se poser la question de l'intérêt de mesurer une efficacité pour une population théorique ne correspondant pas à la réalité.

Le débat est en fait complexe. Les études randomisées permettent d'évaluer une efficacité théorique, alors que les études observationnelles permettent d'évaluer l'efficacité en vie réelle. D'ailleurs, les anglosaxons distinguent respectivement « efficacy » et « efficiency ».

Les deux approches sont nécessaires à la bonne évaluation d'un traitement et elles sont complémentaires, d'autant plus que de nombreuses méthodes statistiques permettent de réduire les biais d'indication des études observationnelles et les biais de sélection des essais randomisés.

L'une de ces méthodes, le score de propension, permet d'étudier la causalité à partir de données observationnelles de vie réelle. Initialement introduit par Rosenbaum et Rubin en 1983, il désigne la probabilité d'être exposé à un traitement, selon un ensemble de caractéristiques observables.⁷⁷

Pour chaque patient, on calcule donc, via des modèles de régression logistique et à partir des différents facteurs de confusion, un score représentant la probabilité de ce patient de recevoir l'un ou l'autre des traitements.

Les patients ayant le même score de propension sont alors considérés comme ayant le même profil, ce qui permet de conclure que la différence observée sur les critères de jugement est bien la cause du traitement.

Pour prendre en compte ce score de propension dans des analyses, plusieurs méthodes existent. Par exemple, il est possible de considérer des paires de patients ayant des scores identiques ou utiliser d'autres techniques d'appariement, mais ces techniques réduisent le nombre de patients et donc la puissance des tests. Dans notre étude sur l'intérêt d'un traitement prophylactique par les IEC chez les patients atteints de DMB, nous avons choisi la pondération par l'inverse du score de propension ou inverse-probability-of-treatment weighting (IPTW). Ceci nous a permis à la fois de réduire les biais d'indication et de conserver la taille de notre cohorte.

2.3. Élaboration d'un score prédictif et analyses de survie avec risques compétitifs

Les concepts associés à l'analyse de données de survie font appel à certaines notions comme l'analyse des risques compétitifs, ou risques concurrents. Il s'agit de la survenue d'un événement qui impacte la probabilité d'occurrence ou la survenue elle-même de l'évènement d'intérêt.

Par exemple, dans nos travaux, nous nous intéressons à la survenue d'événements cardiovasculaires. Le décès par cause accidentelle est un risque compétitif à l'évènement d'intérêt.

Les deux principales approches permettant d'analyser les temps de survenue d'un événement d'intérêt en présence de risques compétitifs sont :

- le modèle de Cox en censurant à droite au moment de la survenue d'un risque compétitif,²²
- l'approche de Fine et Gray.³⁶

2.3.1. Modèle de Cox avec censure à droite des risques compétitifs

Cette approche consiste à considérer les individus présentant une occurrence du risque compétitif comme toujours à risque pour l'évènement d'intérêt.

Puisqu'on ne peut pas savoir quand serait survenu l'événement d'intérêt, le temps avant la survenue de cet événement est censuré à droite au moment de la survenue du risque compétitif.

Les paramètres de ce modèle s'interprètent comme le rapport de risque instantané spécifique à la cause ou « cause-specific hazard ratios ». Il s'agit du changement relatif du taux instantané de survenue de l'événement d'intérêt chez les sujets n'ayant eu ni l'événement d'intérêt ni le risque compétitif.⁷ Néanmoins, cette approche a ses limites puisqu'elle ne permet pas de faire un lien direct avec l'incidence de l'événement d'intérêt.⁶

Une seconde limite de l'utilisation d'un tel modèle est qu'il ne permet pas une estimation correcte des courbes d'incidence cumulée.⁸ En effet, il faut tenir compte de l'effet des covariables sur la fonction de risque spécifique à la cause de chacun des différents types d'événements lors de la détermination de leur effet sur la fonction d'incidence cumulée pour l'événement d'intérêt.

2.3.2. Modèle de Fine et Gray

Le modèle de Fine et Gray permet de contourner les limites du modèle de Cox mentionnées précédemment en permettant un lien direct avec l'incidence de l'événement d'intérêt et l'estimation de la fonction d'incidence cumulée.⁶ En effet, grâce à cette approche, il est possible de calculer le taux de l'événement d'intérêt instantané chez les personnes n'ayant pas eu l'événement d'intérêt et chez les personnes ayant eu le risque compétitif.

Pour déterminer la meilleure approche à considérer, Austin et coll. nous fournissent les recommandations suivantes⁷ :

- Privilégier le modèle de Cox avec censure à droite des risques compétitifs pour analyser l'effet de covariables sur la survenue de l'événement d'intérêt.
- Préférer le modèle de Fine et Gray pour estimer une fonction d'incidence cumulée ou élaborer un score prédictif.

Dans notre cas, pour l'élaboration du score prédictif du risque de mort subite par tachyarythmie ventriculaire chez les patients atteints de laminopathies, nous avons utilisé la méthode de Fine et Gray, suivant ainsi les recommandations de Austin et coll.

2.4. Choix du critère de jugement

Un critère de jugement principal doit être cliniquement pertinent, important pour les patients et les prestataires de soins de santé, mesurable et réactif aux interventions thérapeutiques de manière à faire la distinction entre les thérapies efficaces et inefficaces. Il doit être robuste, avec un biais minimal ou d'autres facteurs de confusion. Le choix du critère d'évaluation est en outre influencé par la population de patients cibles (par exemple, insuffisance cardiaque aiguë ou chronique) et par l'objectif du traitement (par exemple, réduction de la morbidité et / ou de la mortalité par rapport à l'amélioration symptomatique). Le critère principal d'efficacité est également un déterminant clé des estimations de la taille de l'échantillon, car celles-ci sont déterminées par le taux d'événement attendu du paramètre, sa variabilité et la taille de l'effet attendu par rapport aux soins standard.

La sélection des critères de jugement est donc l'un des éléments clés dans la conception d'un projet de recherche. Mais parfois, comme c'est le cas dans les maladies rares et notamment en cardiologie, les conclusions d'une recherche sur un critère fort comme la mortalité sont difficiles à mettre en évidence, et nécessiteraient un échantillon trop important et/ou une durée de suivi trop longue. On utilise alors un critère de substitution (« surrogate » en anglais). Il s'agit d'un examen de laboratoire ou un signe physique utilisé à la place d'un critère clinique, supposé refléter un changement dans le critère clinique.

Fleming et Powers proposent une classification des critères de jugement à 4 niveaux en fonction de leur niveau de preuve d'efficacité³⁷ :

- Niveau 1 : une vraie mesure de l'efficacité clinique,
- Niveau 2 : un critère de substitution validé (pour une maladie et un type d'intervention spécifiques),
- Niveau 3 : un critère de substitution non validé, mais établi comme raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique (pour une maladie et un type d'intervention spécifiques),
- Niveau 4 : une mesure biologique corrélée au critère clinique.

Normalement, l'étude d'un critère de substitution permet de valider un concept physiologique ou pharmacologique, mais les résultats obtenus nécessitent d'être confirmés par un essai clinique. Une étude menée par Bikeldi et coll. s'est justement intéressée à la validité des critères de substitution sur deux décennies d'essais cardiovasculaires publiés dans trois grandes revues scientifiques.¹¹ Ils ont ainsi montré d'une part qu'il ne fallait pas tirer de conclusion définitive sur le seul effet d'un critère de substitution et d'autre part que la négativité d'un essai avec critère de substitution augure plutôt bien la négativité clinique d'un traitement. Dans tous les cas, l'utilisation d'un critère de substitution s'accompagne d'incertitude et c'est ce qu'il faut garder à l'esprit.

Dans le cas de notre score prédictif, nous avons choisi comme endpoint un critère directement lié à la population cible et à la solution thérapeutique envisagée. En effet, une estimation précise du risque de mort par tachyarythmie ventriculaire chez les patients porteurs de mutations *LMNA* permet d'identifier les patients candidats à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque.

Dans notre étude sur l'intérêt d'un traitement prophylactique chez des patients atteints d'une DMB, deux critères de jugement ont été étudiés : l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la diminution de la FEVG en dessous de 35%. Le critère de jugement principal était l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. En effet, l'intérêt de ce critère est qu'il est très spécifique en termes de pronostic : lorsqu'un patient est hospitalisé, c'est très grave. L'objectif ultime des stratégies étant d'améliorer la survie et la qualité de vie, nous avons choisi ce critère malgré le fait qu'il soit moins sensible que la FEVG <35%.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse a permis des avancées significatives dans la compréhension des implications cardiaques dans les maladies rares et notamment les maladies neuromusculaires d'une part et dans la façon d'envisager leur prise en charge d'autre part. La diffusion de ces résultats à plus grande échelle est désormais à envisager.

Nous avons montré une prévalence de l'hypertension supérieure à la population générale chez les patients atteints de maladies mitochondriales. Il est important que cet élément soit désormais pris en compte dans le suivi et la prise en charge de ces patients. La conception rétrospective de notre étude représentait une première limitation, qui a cependant été atténuée par notre mesure standardisée de la pression artérielle et par des différences très significatives observées par rapport à la population générale. Notre étude n'a pas été conçue pour évaluer l'impact pronostique de l'hypertension sur les résultats cardiovasculaires; cependant, une telle analyse devrait être effectuée dans des études ultérieures.

Nous avons élaboré un score prédictif de la survenue de la tachyarythmie ventriculaire chez les patients atteints de laminopathies plus fin et sensible que ce qui est actuellement préconisé par les sociétés savantes européennes et américaines. Au vu de son impact sur la décision d'implantation d'un défibrillateur cardiaque à bon escient et sur l'évitement d'une telle implantation si cela n'est pas nécessaire, il serait important de faire évoluer ces recommandations.

Néanmoins, notre score, n'étant pas validé chez les patients <16 ans, il ne doit pas être appliqué chez ces patients. D'autre part, une étude prospective pourrait être envisagée pour optimiser les mesures des prédicteurs et consolider les résultats.

Enfin, nous avons confirmé le fait qu'un traitement prophylactique par IEC chez des patients atteints de DMB était bénéfique. Ces travaux devraient permettre de rendre plus homogène la prise en charge de ces patients. Une étude prospective pourrait permettre une prescription cohérente avec des types et des doses d'IEC homogènes.

En dehors de l'impact direct ou indirect sur l'amélioration de la prise en charge cardiaque des patients atteints de maladies neuromusculaires, nos travaux ouvrent d'autres perspectives. En effet, en appliquant des méthodes statistiques adaptées aux données observationnelles, il est tout à fait possible d'exploiter les nombreux registres existant pour les maladies neuromusculaires, et d'une manière plus générale dans les maladies rares, issus d'initiatives nationales, européennes et internationales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 2017;318:1377-1384.
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;72:1677-1749.
3. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr*. 2013;5.
4. Ammendola E, Russo V, Politano L, Santangelo L, Calabro R. Is heart rate variability a valid parameter to predict sudden death in patients with Becker's muscular dystrophy? *Heart*. 2006;92(11):1686-1687.
5. Austin PC, Allignol A, Fine JP. The number of primary events per variable affects estimation of the subdistribution hazard competing risks model. *J Clin Epidemiol*. 2017;83:75-84.
6. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391-4400.
7. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133(6):601-609.
8. Bakoyannis G, Touloumi G. Practical methods for competing risks data: a review. *Stat Methods Med Res*. 2012;21(3):257-272.
9. Bates MGD, Bourke JP, Giordano C, et al. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3023-3033.
10. Becker PE, Kiener F. [A new x-chromosomal muscular dystrophy]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1955;193(4):427-448.
11. Bikdeli B, Punnanithinont N, Akram Y, et al. Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990–2011. *JAHA*. 2017;6(3). Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.005285> [Consulté le mai 31, 2021].
12. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1999;21:285-288.

13. Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD009068.
14. Bushby KM, Gardner-Medwin D, Nicholson LV, et al. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities. *J. Neurol.* 1993;240(2):105-112.
15. Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet.* 1991;337(8748):1022-1024.
16. Buuren S van, Oudshoorn K. *Flexible multiple imputation by Mice.* TNO; 1999.
17. Cabanelas N, Martins VP. Laminopathies: a Pandora's box of heart failure, bradyarrhythmias and sudden death. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(2):139.e1-5.
18. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Nguyen PN, Caskey CT. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(23):11141-11156.
19. Chinnery PF. Mitochondrial Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/> [Consulté le février 15, 2021].
20. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):92-104.
21. Comi GP, Prella A, Bresolin N, et al. Clinical variability in Becker muscular dystrophy. Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. *Brain.* 1994;117 (Pt 1):1-14.
22. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1972;34(2):187-202.
23. D'Agostino RB, D'Agostino RB. Estimating treatment effects using observational data. *JAMA.* 2007;297(3):314-316.
24. D'Agostino RB, Nam B-H. Evaluation of the Performance of Survival Analysis Models: Discrimination and Calibration Measures. In: *Handbook of Statistics*. Vol 23. Advances in Survival Analysis. Elsevier; 2003:1-25. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169716103230017> [Consulté le décembre 11, 2020].
25. DeStefano AL, Gavras H, Heard-Costa N. Maternal component in the familial aggregation of hypertension. *Clin Genet.* 2001;60:13-21.

26. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003;348:2656-2668.
27. Dittrich S, Graf E, Trollmann R, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β -blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):105.
28. Dong JY, Qin LQ Z. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162:959-965.
29. Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(6):855-857.
30. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am. Heart J.* 2007;154(3):596-602.
31. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet.* 2008;83:254-260.
32. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-276.
33. Emery AEH. *Duchenne muscular dystrophy*. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2003.
34. 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;341:1715-1724.
35. Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the sub-distribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
36. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association.* 1999;94(446):496-509.
37. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statist. Med.* 2012;31(25):2973-2984.
38. Florian A, Ludwig A, Engelen M, et al. Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:81.
39. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1890-1895.

40. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123-1135.
41. Hannah-Shmouni F, Sirrs S, Mezei MM, Waters PJ, Mattman A. Increased prevalence of hypertension in young adults with high heteroplasmy levels of the MELAS m.3243A>G mutation. *JIMD Rep*. 2013;12:17-23.
42. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15:361-387.
43. Haute Autorité de Santé. Dystrophie Musculaire de Becker - Protocole National de Diagnostic et de Soins. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/pnds_becker_def.pdf.
44. Heller F, Dabaj I, Mah JK, et al. Cardiac manifestations of congenital LMNA-related muscular dystrophy in children: three case reports and recommendations for care. *Cardiol Young*. 2017;27:1076-1082.
45. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57(16):1641-1649.
46. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, LT C Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2348-2364.
47. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;66(4):403-469.
48. Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982;65(3):457-464.
49. Hoogerwaard EM, de Voogt WG, Wilde AA, et al. Evolution of cardiac abnormalities in Becker muscular dystrophy over a 13-year period. *J. Neurol*. 1997;244(10):657-663.
50. Hosmer DW, Lemeshow S. *Assessing the fit of the model*. 2nd éd. (Hosmer DW, Lemeshow S, éd.). New York, NY: John Wiley & Sons; 2000. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/0471722146>.
51. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
52. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am. J. Hum. Genet*. 1989;45(4):498-506.

53. Koga Y, Akita Y, Junko N. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology*. 2006;66:1766-1769.
54. Konagaya M, Honda H, Sakai M, Iida M. Transmission of dystrophinopathy by X-chromosome inversion. *Neurology*. 1995;45(7):1409-1410.
55. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2299-2307.
56. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-270.
57. Li J, Scheike TH, Zhang MJ. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Anal*. 2015;21:197-217.
58. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, et al. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(2):114-121.
59. Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. 2nd ed. Hoboken, N.J: Wiley; 2002.
60. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*. 2007;100:460-473.
61. Majamaa-Voltti K, Turkka J, Kortelainen M-L, Huikuri H, Majamaa K. Causes of death in pedigrees with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):209-211.
62. Marty B, Gilles R, Toussaint M, et al. Comprehensive evaluation of structural and functional myocardial impairments in Becker muscular dystrophy using quantitative cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(8):906-915.
63. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):829-840.
64. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1927-1934.
65. Menon SC, Etheridge SP, Liesemer KN, et al. Predictive value of myocardial delayed enhancement in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1279-1285.
66. 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.

67. Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM, et al. Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain*. 2008;131(Pt 11):2832-2840.
68. Park OY, Ahn Y, Park WS, et al. Rapid progression from hypertrophic cardiomyopathy to heart failure in a patient with Becker's muscular dystrophy. *Eur. J. Heart Fail*. 2005;7(4):684-688.
69. Perrine AL, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2006. *Behaviour*. 2018;10:170-179.
70. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD004426.
71. Pirracchio R, Resche-Rigon M, Chevret S. Evaluation of the Propensity score methods for estimating marginal odds ratios in case of small sample size. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(1):70.
72. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867.
73. Rajdev A, Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):303-308.
74. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):153-161.
75. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: results of a two-year open-label extension trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):39.
76. van Rijnsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):493-500.
77. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
78. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13(33).
79. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience; 2004.

80. Russo V, Papa AA, Williams EA, et al. ACE inhibition to slow progression of myocardial fibrosis in muscular dystrophies. *Trends Cardiovasc. Med.* 2018;28(5):330-337.
81. Saito M, Kawai H, Akaike M, et al. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am. Heart J.* 1996;132(3):642-647.
82. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):925-931.
83. Schwartz F, Duke A, Sun F, et al. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. *Am J Hypertens.* 2004;17:629-635.
84. Silva MC, Magalhães TA, Meira ZMA, et al. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):190-199.
85. van Smeden M, de Groot JAH, Moons KGM, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16(1):163.
86. Srinivasan R, Hornyak JE, Badenhop DT, Koch LG. Cardiac rehabilitation after heart transplantation in a patient with Becker's muscular dystrophy: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(10):2059-2061.
87. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1161-1166.
88. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci.* 2010;25(1):1-21.
89. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol.* 1998;122:42-66.
90. Surawicz B, Childers R, Deal BJ. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology.* *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:976-981.
91. Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW, et al. Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain.* 2006;129(Pt 12):3391-3401.
92. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Foundation for Statistical Computing.* 2017. Available at: <https://www.R-project.org/>.

93. Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797:113-128.
94. Tuppen HAL, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(2):113-128.
95. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5337-5346.
96. Vergouwe Y, P R, KG M, DG A. Development and validation of a prediction model with missing predictor data: a practical approach. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:205-214.
97. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am. J. Cardiol*. 2012;110(1):98-102.
98. Wahbi K, Bougouin W, Béhin A. Long-term cardiac prognosis and risk stratification in 260 adults presenting with mitochondrial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2886-2893.
99. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30:377-399.
100. Williams B, Mancia G, Spiering W. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;2018;39(33):3021-3104.
101. Xue L, Wang M, Li H. Mitochondrial tRNA mutations in 2070 Chinese Han subjects with hypertension. *Mitochondrion*. 2016;30:208-221.
102. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
103. Yang Q, Kim SK, Sun F. Maternal influence on blood pressure suggests involvement of mitochondrial DNA in the pathogenesis of hypertension: the Framingham heart study. *J Hypertens*. 2007;25:2067-2073.
104. Yin SL, Lan C, Pei H, Zhu ZQ. Mitochondrial transfer RNA mutations and hypertension. *Genet Mol Res*. 2015;14:17692-17698.
105. Zhu HY, Wang SW, Liu L, et al. A mitochondrial mutation A4401G is involved in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in Chinese hypertensives. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:172-178.