

Posters - 8^{ème} édition Journées annuelles de la filière nationale de santé maladies rares
Cardiogen 2022

Cardiopathies Congénitales Complexes

VALDEOMILLOS Estibalitz

Devenir à long terme des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire après fermeture percutanée de communication inter-atriale ostium secundum.

Claire Foray^[1], Estibaliz Valdeolmillos^{[1] [2]}, Olivier sitbon^{[2] [3]}, Marc Humbert^{[2] [3]}, Florence Lecerf^[4], Margaux Rollini^[4], Clement batteux^{[1] [2]}, Jerome petit^[1], Sebastien Hascoet^{[1] [2]}

1. Marie-Lannelongue Hospital, Paediatric and Congenital Cardiac Surgery

Department, Centre de Référence des Malformations Cardiaques Congénitales

Complexes M3C Groupe Hospitalier Saint-Joseph, Paris-Saclay University, Plessis-Robinson, France.

2. UMRS 999, INSERM, Marie-Lannelongue Hospital, Paris-Saclay University, Le Plessis Robinson, France.

3. Service de Pneumologie et Soins Intensifs, Hôpital Bicêtre, Assistance PubliqueHôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France.

4. Research and Innovation Laboratory, INSERM U999, Marie Lannelongue Hospital, Paris Sud Saclay University, Le Plessis Robinson, France.

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication redoutable et tardive des communications inter-atriales (CIA). Les stratégies thérapeutiques en cas d'une CIA avec HTAP sont controversées. Les critères d'indication de fermeture des CIA avec HTAP sont encore débattus et hétérogènes entre les différentes sociétés savantes.

Objectifs

Nous avons étudié le devenir à long terme de patients atteints d'HTAP et CIA à distance de la fermeture percutanée afin d'identifier les facteurs prédictifs de persistance d'HTAP après fermeture percutanée de CIA.

Méthodes

Au sein d'une cohorte rétrospective monocentrique basée sur le registre ASOlong qui inclut tous les patients ayant eu une fermeture percutanée de CIA, conséutivement, depuis mai 1998, à l'Hôpital Marie Lannelongue, nous avons identifiés les patients ayant une HTAP (PAPm > 20 mmHg, une RVP ≥ 3 UW et une POG ≤ 15 mmHg) et une CIA fermée par cathétérisme. En fonction du niveau de RVP, deux groupes de patients ont été constitués (groupe 1: RVP ≥ 3 < 5 UW; groupe 2: RVP ≥ 5 UW). Les patients atteints d'une HTP d'une autre origine que l'HTAP du groupe 1 ou d'origine mixte ont été exclus.

Résultats

Au total, 2047 patients ont eu une fermeture percutanée de CIA OS, entre 1998 et 2020. Parmi ces patients, 17 patients ayant une HTAP, sans traitement spécifique, ont été identifiés (âge moyen 43 ans ; 88.2%

de femmes ; mutation BMPR2, n=1 ; VIH, n=1 ; hypertension portale, n=1 ; sclérodermie, n=1). Tous les patients avaient un shunt gauche droite uniquement. Le Qp/Qs médian était supérieur à 1.5. Le groupe 1, comprenant 7 patients avec une PAPm médiane de 34 (26 à 51) mmHg et une RVP médiane de 4.2 (3.5 à 4.6) UW. Le groupe 2, représenté par 10 patients, avait une PAPm médiane de 46 (30 à 51) mmHg et une RVP médiane de 6.3 (5.2 à 10.1) UW. Il n'y avait pas de différence significative concernant la taille de la CIA entre les deux groupes. Les

procédures ont été réalisées sans complication significative. A 1 an, tous les patients présentaient une diminution de la PAPm (médiane -16 mmHg, -2 à -28, p= 0.004) et des RVP (-2UW de -3.7 à +1, p= 0.014). Seulement une patiente, ayant des antécédents familiaux d'HTAP idiopathique, a présenté une augmentation des RVP (de 4.6 à 5.7 UW). Après un suivi moyen de 5.6 ans, les niveaux de PAPm et de RVP restent significativement abaissés par rapport à l'état de base. Un patient est décédé d'HTAP, 9 ans après la procédure. A terme, 6 patients ont normalisé leur PAPm et leur RVP. Chez neuf patients, malgré l'amélioration des PAPm et des RVP, l'HTAP persistait. Sept d'entre eux sous traitement spécifique, mais tous stabilisés et en classe pronostic de "faible risque".

Conclusion: Chez des patients très sélectionnés avec CIA, RVP<10UW et persistance d'un shunt gauche droite très significatif, la fermeture de la CIA apparaît bénéfique à long terme.

EL LOUALI Fedoua

Expanding the limits of TAVI: first in man report of valve implantation in a 25year old patient with mucolipidosis

Fedoua El Louali^{1*}, Caroline Ovaert¹, Brigitte Chabrol², Florent Paoli¹, Thomas Cuisset³

1- Paediatric and congenital cardiology department, La Timone Hospital, Marseille France

2- Paediatric neurology department, La Timone Hospital, Marseille France 3- Interventional cardiology unit, La Timone Hospital, Marseille, France

Introduction

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is commonly used in older patients with aortic stenosis considered at high or intermediate risk for surgical replacement. To our knowledge, TAVI has not been used in young patients or in patients with paediatric dimensions.

Case report

We report a case of a 25 year old patient followed since childhood for mucolipidosis type III with thoraco-lombar cyphosis, chronic kidney disease and evolving aortic regurgitation (AR). Two acute heart failure episodes occurred during the last year requiring intravenous loop diuretics, on top of chronic dyspnea (NYHA III-IV). Patient height was 114 cm and weight 27kg. Echocardiography showed severe AR with dilated LV (Z-value LVED +4.5) and LV dysfunction. TAVI was considered as surgery was considered at too high risk. CT scan showed appropriate aortic valve anatomy but also a tortuous abdominal aorta. Femoral access was obtained under locoregional anaesthesia, and heparin was administered. A Corevalve EVOLUT™ R 29 mm valve (Medtronic) was deployed, using rapid pacing. Post-implantation

echocardiography showed no significant leak, patent coronary arteries and a satisfactory transvalvular gradient. The procedure was complicated by a left bundle branch block without indication for a pacemaker. Femoral access was complicated by asymptomatic thrombosis of the external iliac artery with good vascular recovery. At last follow up, patient was improved (NYHA II). Echocardiography showed transvalvular gradient at 4mmHg without aortic regurgitation or paravalvular leak.

Conclusion

Our case report confirms that TAVI may be considered for young adults or patients with paediatric dimensions, in whom surgery is at too high risk, due to important comorbidities. Vascular access remains an important issue when dealing with small patients.

VENET Maelys

Diagnostic value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography in prosthetic pulmonary valve infective endocarditis

Auteurs

Maëlys Venet*^{a,b,c}, Zakaria Jalal^{a,b,c}, Reaksmei Ly^d, Sophie Malekzadeh-Milani^d, Sébastien Hascoët^e, Emmanuelle Fournier^e, Caroline Ovaert^f, Anne Claire Casalta^f, Clément Karsenty^g, Alban Elouen Baruteau^{h,i}, Laurianne Le Gloan^{h,i}, Maëlle Selegnyⁱ, Stéphanie Douchin^k, Hélène Bouvaist^l, Yaniss Belaroussi^{m,l,o}, Fabrice Camou^p, Ghoufrane Tlili^q, Jean-Benoît Thambo^{a,b,c}.

Affiliations

^aBordeaux University Hospital (CHU), Department of Pediatric and Adult Congenital Cardiology, F-33600 Pessac, France

^bIHU Liryc, Electrophysiology and Heart Modeling Institute, Fondation Bordeaux Université, F-33600 Pessac-Bordeaux, France

^cINSERM, Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33000 Bordeaux, France ^dHôpital Européen Georges-Pompidou (APHP), Congenital Heart Diseases Unit, 75015, Paris, France. ^eMarie-Lannelongue Hospital, Congenital Heart Disease Department, 92350, Le Plessis-Robinson, France

^fLa Timone University Hospital, Pediatric and Congenital Cardiology Department, 13005, Marseille, France.

^gChildren's Hospital, CHU Toulouse, Pediatric Cardiology Unit, 31300, Toulouse, France.

^hL'institut du thorax, CHU de Nantes, Congenital and Pediatric Cardiology Unit, 44093, Nantes, France.

ⁱChildren's Hospital, Department of Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiac Surgery, CHU Nantes, 44093, Nantes, France ^jAmiens-Picardie University Hospital, Pediatric-Cardiology, 80054, Amiens, France ^kCHU Grenoble, Pediatric Cardiology, 38043 Grenoble, France

^lCHU Grenoble, Cardiology Department, 38043 Grenoble, France

^mINSERM, Bordeaux Population Health Research Center, ISPED, University of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France.

ⁿINSERM CIC1401, Clinical and Epidemiological Research Unit, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France. ^oHaut-Leveque Hospital, Bordeaux University Hospital, Department of Thoracic Surgery, 33600, Pessac, France. ^pSaint André Hospital, Bordeaux University Hospital, Medical Intensive Care Unit, 33000, Bordeaux, France.

^qHaut Lévêque Hospital, Bordeaux University Hospital, Nuclear Medicine Department, 33600, Pessac, France.

*Auteur correspondant.

E-mail (auteur correspondant) : maelys.venet@yahoo.fr (Maëlys Venet)

Corps de l'abstract

Background Pulmonary prosthetic valve and conduit infective endocarditis (PPVE) is a major issue in the growing congenital heart disease (CHD) population. Diagnosis is challenging and usual imaging tools are not always efficient nor validated in this specific population. Particularly, the diagnostic yield of ^{18}F -fluorodeoxyglucose ($^{18}\text{FFDG}$) Positron Emission Tomography (PET) / Computed Tomography (CT) remains poorly studied in PPVE.

Aims The aim of this study was to assess the diagnostic performances of ^{18}F -FDG PET/CT in CHD patients with PPVE suspicion.

Methods A retrospective multicenter study was conducted in 8 French tertiary centers. Children and adult CHD patients who underwent a ^{18}F -FDG PET/CT in the setting of PPVE suspicion between January 2010 and May 2020

were included. The cases are initially classified as definite, possible or rejected PPVE regarding the modified Duke criteria (DC) and finally by the Endocarditis Team consensus. The result of ¹⁸F-FDG PET/CT had been compared to final diagnosis consensus used as gold-standard in our study.

Results Sixty-six cases of PPVE suspicion involving 59 patients (median age 23, 73% male) were included. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in PPVE suspicion were respectively: 79.1% (68.4 – 91.4), 72.7% (60.4 – 85.0), 91.9% (79.6 – 100) and 47.1% (34.8 – 59.4). ¹⁸F-FDG PET/CT findings would help to rightly reclassify 43% of possible PPVE to definite PPVE.
Conclusion Using ¹⁸F-FDG PET/CT improves the diagnostic accuracy of the Duke Criteria in CHD patients with suspected PPVE. Its high positive predictive value could be helpful in routine to shorten diagnosis and treatment delays and improve clinical outcomes.

Titre de l'abstract: Diagnostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography in prosthetic pulmonary valve infective endocarditis

Auteurs

Maëlys Venet^{* a,b,c}, Zakaria Jalal^{a,b,c}, Reaksmei Ly^d, Sophie Malekzadeh-Milani^d,
Sebastien Hascoët^e, Emmanuelle Fournier^e, Caroline Ovaert^f, Anne Claire Casalta^f,
Clément Karsenty^g, Alban Elouen Baruteau^{h,i}, Laurianne Le Gloan^{h,i}, Maëlle Selegnyⁱ,
Stéphanie Douchin^k, Hélène Bouvaist^l, Yaniss Belaroussi^{m,l,o}, Fabrice Camou^p, Ghoulfrane Tlili^q, Jean-Benoît Thambo^{a,b,c}.

Affiliations

^aBordeaux University Hospital (CHU), Department of Pediatric and Adult Congenital Cardiology, F-33600 Pessac, France

^bIHU Liryc, Electrophysiology and Heart Modeling Institute, Fondation Bordeaux Université, F-33600 Pessac-Bordeaux, France

^cINSERM, Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33000 Bordeaux, France ^dHôpital Européen Georges-Pompidou (APHP), Congenital Heart Diseases Unit, 75015, Paris, France. ^eMarie-Lannelongue Hospital, Congenital Heart Disease Department, 92350, Le Plessis-Robinson, France

^fLa Timone University Hospital, Pediatric and Congenital Cardiology Department, 13005, Marseille, France.

^gChildren's Hospital, CHU Toulouse, Pediatric Cardiology Unit, 31300, Toulouse, France.

^hL'institut du thorax, CHU de Nantes, Congenital and Pediatric Cardiology Unit, 44093, Nantes, France.

ⁱChildren's Hospital, Department of Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiac Surgery, CHU Nantes, 44093, Nantes, France ^jAmiens-Picardie University Hospital, Pediatric-Cardiology, 80054, Amiens, France ^kCHU Grenoble, Pediatric Cardiology, 38043 Grenoble, France

^lCHU Grenoble, Cardiology Department, 38043 Grenoble, France

^mINSERM, Bordeaux Population Health Research Center, ISPED, University of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France.

ⁿINSERM CIC1401, Clinical and Epidemiological Research Unit, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France. ^oHaut-Leveque Hospital, Bordeaux University Hospital, Department of Thoracic Surgery, 33600, Pessac, France. ^pSaint André Hospital, Bordeaux University Hospital, Medical Intensive Care Unit, 33000, Bordeaux, France.

^qHaut Lévéque Hospital, Bordeaux University Hospital, Nuclear Medicine Department, 33600, Pessac, France.

*Auteur correspondant.

E-mail (auteur correspondant) : maelys.venet@yahoo.fr (Maëlys Venet)

VENET Maelys

Corps de l'abstract

Background Pulmonary prosthetic valve and conduit infective endocarditis (PPVE) is a major issue in the growing congenital heart disease (CHD) population. Diagnosis is challenging and usual imaging tools are not always efficient nor validated in this specific population. Particularly, the diagnostic yield of ^{18}F -fluorodeoxyglucose ($^{18}\text{FFDG}$) Positron Emission Tomography (PET) / Computed Tomography (CT) remains poorly studied in PPVE.

Aims The aim of this study was to assess the diagnostic performances of ^{18}F -FDG PET/CT in CHD patients with PPVE suspicion.

Methods A retrospective multicenter study was conducted in 8 French tertiary centers. Children and adult CHD patients who underwent a ^{18}F -FDG PET/CT in the setting of PPVE suspicion between January 2010 and May 2020 were included. The cases are initially classified as definite, possible or rejected PPVE regarding the modified Duke criteria (DC) and finally by the Endocarditis Team consensus. The result of ^{18}F -FDG PET/CT had been compared to final diagnosis consensus used as gold-standard in our study.

Results Sixty-six cases of PPVE suspicion involving 59 patients (median age 23, 73% male) were included. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT in PPVE suspicion were respectively: 79.1% (68.4 – 91.4), 72.7% (60.4 – 85.0), 91.9% (79.6 – 100) and 47.1% (34.8 – 59.4). ^{18}F -FDG PET/CT findings would help to rightly reclassify 43% of possible PPVE to definite PPVE.

Conclusion Using ^{18}F -FDG PET/CT improves the diagnostic accuracy of the Duke Criteria in CHD patients with suspected PPVE. Its high positive predictive value could be helpful in routine to shorten diagnosis and treatment delays and improve clinical outcomes.

LENOIR Marien

Right ventricular outflow tract reconstruction in truncus arteriosus: a 30-year two- center comparison of homografts and Contegra.

Groupe: Cardiopathies congénitale complexes

1 Introduction: Truncus arteriosus is a challenging disease with high early mortality and high rate of right ventricular outflow tract (RVOT) reoperations. Most commonly used conduits for RVOT reconstruction at the time of complete repair are homografts (HG) and bovine jugular vein (BJV, Contegra®, Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

2 Objectives: We evaluated patients who received HG or BJV in terms of survival, freedom from reoperation, and freedom from reoperation or catheter reintervention.

3 Methods: We reviewed a total of 73 truncus patients from 1990 to 2020 in two mid-volume european centers. In 31 patients RVOT was reconstructed with HG, and in 42 with BJV. Median follow up was 8.92 years (range from 1 month to 27.5 years).

4 Results: The median age at the time of complete repair was 100 (4 – 289) days. There was no difference in preoperative characteristics. There were 25/73 (34%) in-hospital deaths and no late deaths. All reinterventions aimed RVOT conduit replacement. Freedom from reoperation at 1, 5 and 10 years of follow-up in the HG group were 100%, 77%, and 53%; and in BJV group 100 %, 85%, and 50% respectively (log-rank test, p=0.79). There was no difference in freedom from reoperation or catheter reintervention (log-rank test, p=0.32).

5 Conclusion: In truncus arteriosus primary repair, early mortality was significant. There were no late deaths, the high rate of reinterventions didn't affect overall survival. In terms of RVOT reconstruction, Contegra conduit was equivalent to homografts up to 15 years for survival, freedom from reoperation, and freedom from reoperation or catheter intervention.

HADDAD.N Raymond

Right ventricular outflow tract reconstruction in truncus arteriosus: a 30-year two- center comparison of homografts and Contegra.

Groupe: Cardiopathies congénitale complexes

1 Introduction: Truncus arteriosus is a challenging disease with high early mortality and high rate of right ventricular outflow tract (RVOT) reoperations. Most commonly used conduits for RVOT reconstruction at the time of complete repair are homografts (HG) and bovine jugular vein (BJV, Contegra®, Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

2 Objectives: We evaluated patients who received HG or BJV in terms of survival, freedom from reoperation, and freedom from reoperation or catheter reintervention.

3 Methods: We reviewed a total of 73 truncus patients from 1990 to 2020 in two mid-volume european centers. In 31 patients RVOT was reconstructed with HG, and in 42 with BJV. Median follow up was 8.92 years (range from 1 month to 27.5 years).

4 Results: The median age at the time of complete repair was 100 (4 – 289) days. There was no difference in preoperative characteristics. There were 25/73 (34%) in-hospital deaths and no late deaths. All reinterventions aimed RVOT conduit replacement. Freedom from reoperation at 1, 5 and 10 years of follow-up in the HG group were 100%, 77%, and 53%; and in BJV group 100 %, 85%, and 50% respectively (log-rank test, p=0.79). There was no difference in freedom from reoperation or catheter reintervention (log-rank test, p=0.32).

5 Conclusion: In truncus arteriosus primary repair, early mortality was significant. There were no late deaths, the high rate of reinterventions didn't affect overall survival. In terms of RVOT reconstruction, Contegra conduit was equivalent to homografts up to 15 years for survival, freedom from reoperation, and freedom from reoperation or catheter intervention.

HADDAD.N Raymond

A New Solution For Stenting Large Right Ventricular Outflow Tracts Before Transcatheter Pulmonary Valve Replacement

Raymond N. HADDAD¹, Damien BONNET¹, Ibrahim A. ABU ZAHIRA¹, Mathilde MEOT¹, Laurence ISERIN², Sophie MALEKZADEH-MILANI¹

¹M3C-Necker, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France.

²Adult Congenital Heart Disease Unit, Department of Cardiology, Hôpital Européen GeorgesPompidou, Paris, France.

Introduction: Pre-stenting right ventricular outflow tracts (RVOTs) before transcatheter pulmonary valve replacement (TPVR) is essential. Optimus-XXL is a new extra-large, balloonexpandable, cobalt-chrome stent with promising technologies.

Objectives: We assess our preliminary experience with this new stent and focus on its performance and outcomes.

Methods: From June 2020 to November 2020, 15 patients with congenital heart diseases, dysfunctional RVOTs, and target TPVR diameter ≥ 23 mm received Optimus-XXL stents before proceeding to TPVR using the Edwards SAPIEN™ valve. Standard safety and outcomes were prospectively assessed.

Results: Patients' median age and weight were 25.8 years (range 10.5-63.1 years) and 58 kg (range 43.8-101 kg), respectively. Underlying diagnosis was Tetralogy of Fallot (66.7%) and RVOTs were patched (80%). 15 bare-metal stents were implanted using femoral (n=14) and jugular approaches (n=1). One conduit rupture was immediately controlled with a covered Optimus-XXL. Median stent length was 43 mm (range, 33-57 mm) and median target expansion diameter was 28 mm (range, 23-30 mm). Two procedural incidents occurred during stent delivery and were percutaneously treated. Stent stability was documented during TPVRs immediately performed in 14

patients. The median percentage of stent expansion was 95.9% (range, 83.2–100%), regardless of balloon size. The median stent recoil was 4.1% (range, 0–16.8%). The median percentage of stent shortening was 13.7% (range, 7.2–19.5%) at a median diameter of 28 mm (range, 24–30 mm). There was no stent fracture on the short-term followup (median, 4.5 months).

Conclusions: We report the first 15 successful human implantations of Optimus-XXL stents in dysfunctional RVOTs with excellent preliminary results. Safety and efficacy were proven across a wide spectrum of patient sizes and anatomical variations. Optimus-XXL should be considered as a valuable adjunct in the armamentarium for routine and complex TPVR procedures.

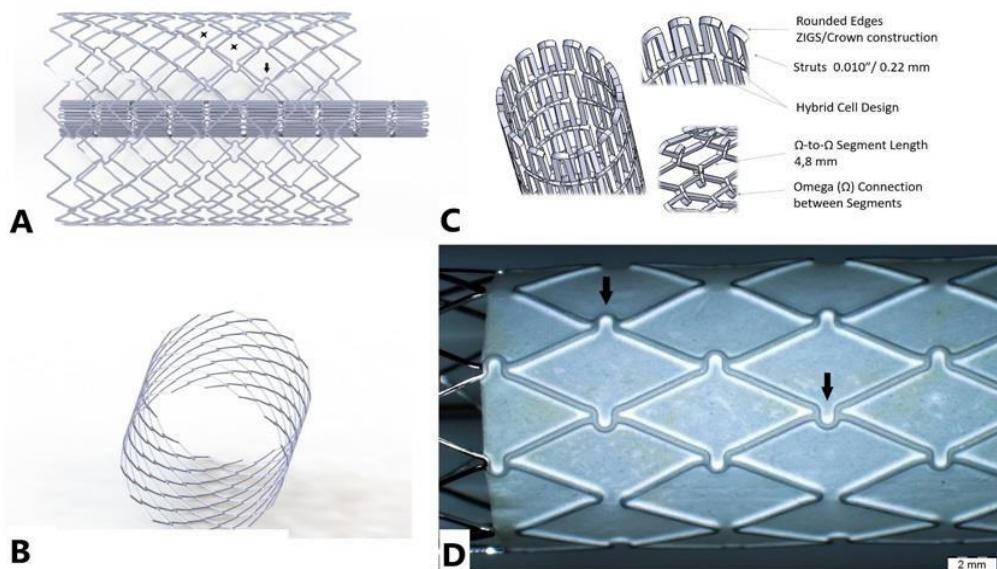


Fig.1 Bare metal Optimus-XXL stent (57 mm) before and after expansion (A, B). Note the special hybrid design (black stars) with omega-flex-connectors (black arrows). Detailed schematic presentation of the Optimus-XXL special construction features (C). Covered Optimus-XXL stent (D). Note how inner and outer Nano-PTFE stretchable layers are thermally bonded to the stent giving the impression that the covering has been pressed onto the metal struts while both ends remain bare segments.
Optimus is trademark of AndraTec, GmbH (Koblenz, Germany). Reproduced with permission of AndraTec, GmbH® 2021. All rights reserved.

Transcatheter Closure of an Acquired Postoperative Aorta to Right Ventricle Shunt in a Child with Complex Univentricular Heart

Raymond N. HADDAD¹, Damien BONNET¹, Diala KHRAICHE¹, Sophie MALEKZADEH-MILANI¹

¹M3C-Necker, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France.

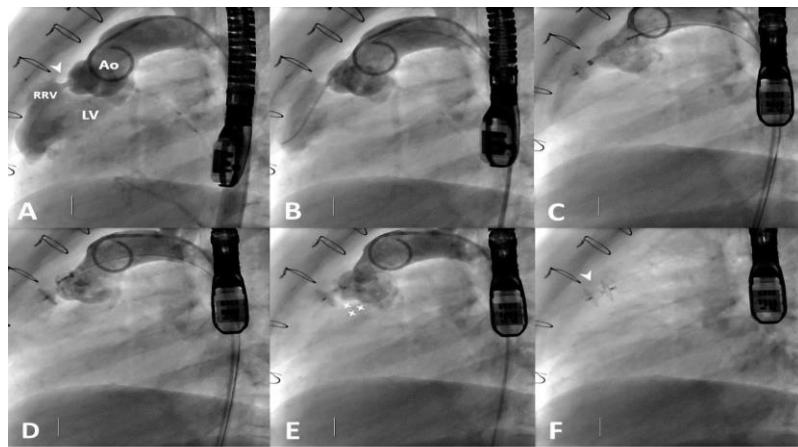
Introduction: Acquired aortocardiac shunts are extremely rare pediatric heart lesions. Anatomic complexity and morphological variability of these anomalies make them challenging to close using device occluders not originally designed for this purpose. KONARMultifunctional™ VSD Occluder (MFO) (Lifetech, Shenzhen, China) is one of the most recent additions to the armamentarium of device closure interventions offering special features to tackle complex anomalies.

Objectives: We report the first use of the MFO device in an 8.5-year-old female patient with stage III palliated univentricular heart to close an acquired postoperative tunnel-like communication of 5.0 mm long x 2.6 mm large between the right anterior non-coronary aortic sinus and the rudimentary right ventricular cavity that was diagnosed two and a half years after bulboventricular foramen surgical enlargement (Fig. 1).

Methods: The 5x3 mm device was retrogradely implanted under ultrasound and fluoroscopic guidance. Device stability, shunt closure, and normal aortic valve function were checked on TEE and control angiography before releasing the device

Results: Immediate and 12-month-follow-up confirmed successful outcomes with complete shunt closure and preserved aortic valve competence (Fig. 1 and 2).

Conclusions: Retrograde transcatheter closure of acquired aorta to right ventricle shunt is a feasible and safe procedure with excellent medium-term outcomes. The new MFO device offers good anatomical conformability and procedural flexibility to effectively treat this complex type of heart lesion.



Diagnostic aortogram delineating a tunnel-like shunt (white pointed arrow) from the right anterior non-coronary aortic sinus to the rudimentary right ventricle (width: 2.61 mm; depth: 5.05 mm) (A). Consecutive sequences of the interventional closure of the shunt using an MFO device 5x3 mm connected from its right side (B-D). Control angiography before release showing complete shunt closure and normal aortic valve functioning (white stars) (E). Stable MFO device after release (white pointed arrow) (F). Ao: Aorta; LV: left ventricle; RRV: rudimentary right ventricle.



One-year follow-up control imaging with ascending aortogram (A) and multi-planar modified CT-scan reconstructions (B, C). Note device stability, complete shunt closure, and preserved aortic valve competence (white pointed arrow). Ao: Aorta; LV: left ventricle; RRV: rudimentary right ventricle.

HASCOET Sébastien – BATTEUX Clément

Transcatheter Correction of sinus venosus atrial septal defects using covered optimus stents: initial experience M3C – cardiopathie congénitale

Clement Batteux¹, MD, PhD student; Vlad Ciobotaru^{1,2}, MD, PhD student; Gregoire Albenque¹, MD;

Nicolas Combes^{1,3}, William Ardit^{1,1}; Benoit Decante¹; Jelena Radojevic-Liegeois¹, MD; Clement

¹ CentraleSupélec, Paris-Saclay University, France

Karsenty², MD, PhD; Jerome Petit¹, MD, Emre Belli¹, MD; Alain Fraisse³, MD, PhD; Philippe Brenot¹,

MD; Sebastien Hascoet^{1,6}, MD, PhD

¹ Marie Lannelongue hospital, M3C network, Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, School of Medicine,
Paris-Saclay University, INSERM UMR S999, BME Lab, Le Plessis-Robinson, France

² Clinique Franciscaines, 3Dheartmodeling, Nîmes, France

³ Clinique Pasteur,Toulouse, France

Introduction

Transcatheter implantation of covered, Cheatham-Platinum (CP10Z) stents has emerged as an alternative to surgery for treating sinus venosus atrial septal defects (SVASD). These stents are not anymore available in lengths >60 mm and embolization of stents of shorter lengths has been reported.

Objectives

We contributed to develop a covered, 99 mm-long, extra-large Optimus stent. We assess its performances to achieve transcatheter corrections of SVASD on bench testing and subsequently in 3 patients.

Materials & Methods

We report results of the 10 consecutive cases of transcatheter correction of SVASD performed in Marie Lannelongue hospital between 2019 and 2021 using different types of stents.

Results

Patients were aged 18 to 75 years old. All SVASD correction indications were approved during a surgical meeting, by the ANSM and included in a prospective registry (IRB00012157). Feasibility of the procedures were assessed using 3D reconstruction and virtual simulation in all cases and hands on simulation training on 3D printed models in 8 cases (3D heart modeling). A simulator was progressively developed to simulate this procedure in “in-vivo” like conditions using a perfused, radiotransparent, echogenic 3D printed model.

In all eligible patients, procedures were guided by 3D transoesophageal echocardiography and fusion between cardiac tomography and fluoroscopy. Covered CP10Z of 60 to 80 mm in length were implanted in 6 cases, anchored with additional bare metal stent in 3 cases. Covered Optimus XXL 99mm were implanted in 3 cases, anchored in one case by a second bare stent. Bentley begraft aortic 59 mm was implanted in one case but required to be anchored by 2 additional bare metal stents. Transseptal access was used in 8 cases with pulmonary vein ballooning during stent deployment in 4 cases. No complication was reported. Minor Residual

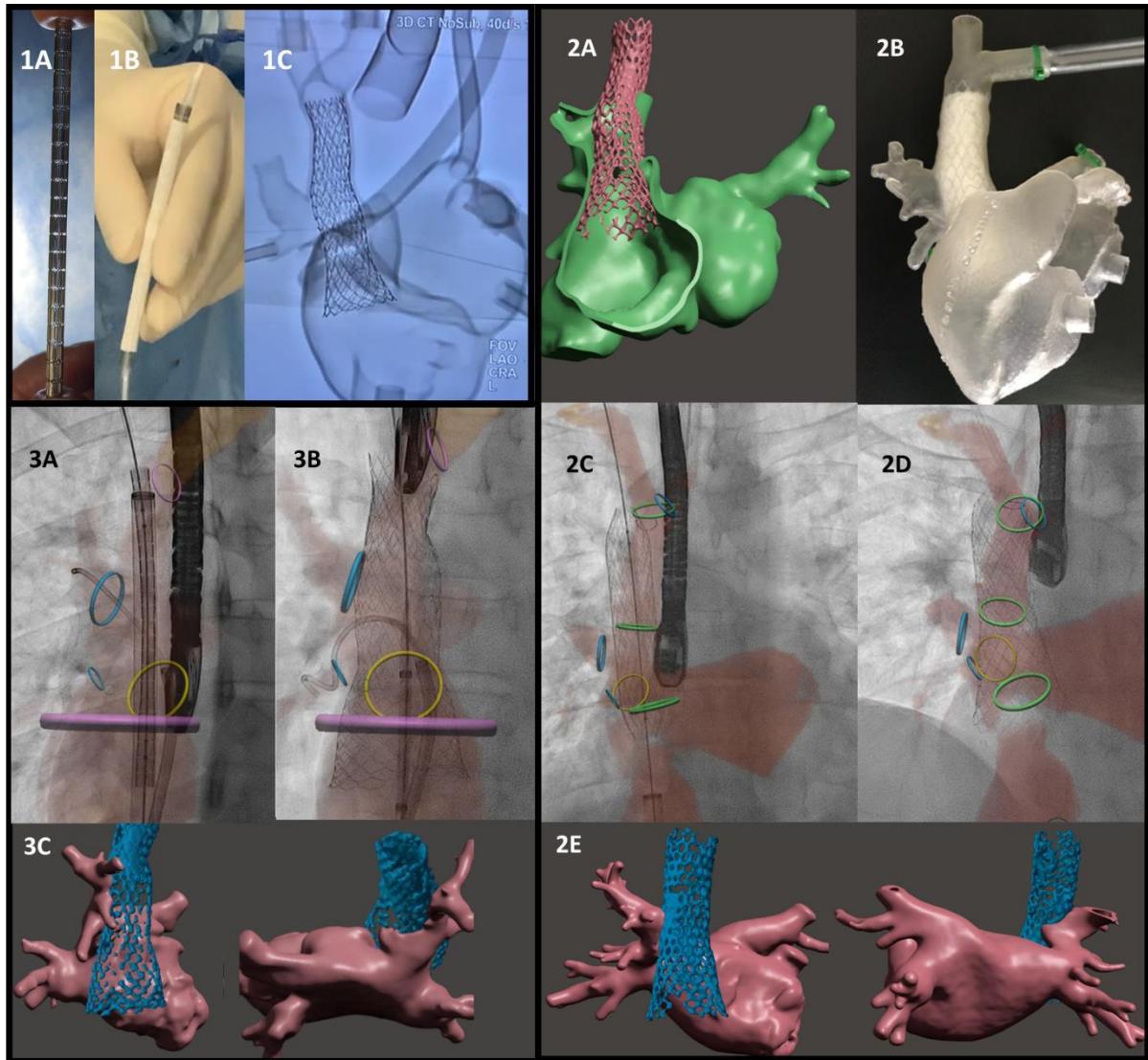
² Hopital des Enfants, CHU Toulouse, France

³ Royal Brompton hospital London, United Kingdom

shunting was reported in 3 cases. Control CT scan and 3D reconstruction confirmed accurate positioning of the stents in all cases without pulmonary vein obstructions.

Conclusions

Transcatheter SVASD correction using large, covered stents is an efficient alternative to surgery in eligible patients. Multimodality imaging and fusion are highly useful to prepare and guide the procedure and have contributed to these excellent preliminary results.



DI FILIPPO Sylvie

CAS CLINIQUES COMPLEXES

Cardiomyopathie familiale par non-compaction chez un nouveau-né avec mutation PKP2 : nécrose myocardique néonatale, options thérapeutiques et pronostic

Un nouveau-né pauci-symptomatique est porteur d'une cardiomyopathie hypertrophique avec non-compaction myocardique et hypokinésie modérée. Le bilan biologique retrouve une élévation importante et ascendante de la troponinémie et du NTproBNP malgré le traitement médical classique. La prise en charge thérapeutique par corticothérapie ne permet qu'une stabilisation transitoire.

CAS CLINIQUES COMPLEXES

Diagnostic postnatal et évolution d'un enfant avec atrésie de l'artère coronaire gauche Une échocardiographie est réalisée chez un nouveau-né d'un mois dans le cadre du bilan d'un souffle et évoque l'absence de perfusion du tronc coronaire gauche. Le diagnostic d'atrésie coronaire gauche est confirmé par la coronarographie. L'évolution ultérieure est favorable sur le plan fonctionnel, mais le risque de survenue d'évènement cardiaque grave est d'évaluation complexe.

CAS CLINIQUES COMPLEXES

Diagnostic postnatal et évolution d'un enfant avec atrésie de l'artère coronaire gauche Une échocardiographie est réalisée chez un nouveau-né d'un mois dans le cadre du bilan d'un souffle et évoque l'absence de perfusion du tronc coronaire gauche. Le diagnostic d'atrésie coronaire gauche est confirmé par la coronarographie. L'évolution ultérieure est favorable sur le plan fonctionnel, mais le risque de survenue d'évènement cardiaque grave est d'évaluation complexe.

POMMIER Victor

Impact of COVID-19 disease on clinical research in paediatric and congenital cardiology.

[RECHERCHE] Cardiopathies Congénitales Complexes.

Short title: COVIMPACT-CHD

Victor Pommier^a, Hamouda Abassi, PhD^{a,b}; Kathleen Lavastre, MSc^a; Johanna Calderon, PhD^c; Sophie Guillaumont, MD^{a,d}; Yves Dulac, MD^e; Françoise Auriol PhD^e; Caroline Ovaert, MD, PhD^f; Aurelie Blondelon MSc^f; Sébastien Hascoet, MD^g; Florence Lecerf, MSc^g; Cécile Jore MSc^h; Jean-Benoit Thambo, MD, PhD^h; Pascal Amedro, MD, PhD^{a,b}

Abstract



Background: COVID-19 triggered an unprecedented crisis affecting our society at every level. Research in paediatric and congenital cardiology is currently in full development and may have been disrupted. This study aimed to determine the impact of COVID-19 in paediatric and congenital cardiology clinical research and to analyse decision-making and adaptation processes, from a panel of on-going academic and industry-sponsored research at the time of the pandemic.

Methods: This observational study was carried out in April 2020, from a CHD clinical research network involving five tertiary care paediatric and congenital cardiology centres. Investigators and clinical research assistants from each participating research centre filled in an online survey questionnaire, and each principal investigator underwent a one-hour web-based videoconference interview.

Results: A total of 34 study questionnaires were collected, reporting that 18 studies were totally suspended. Upon investigator's decision, after discussion on ethical issues and with facilitating support from health authorities, 16 studies were resumed. The rate of study suspension in interventional research (53%) was similar to non-interventional research (56%). Logistical problems were predominantly reported in both continued and suspended trials. Research protocols were adapted, largely thanks to telemedicine, which in some cases even improved the course of the study.

Conclusion: The impact of the Covid-19 pandemic on clinical research in paediatric and congenital cardiology has been limited by a rapid adaptation of all research structures and an extensive use of telemedicine at all stages of the studies.

ClinicalTrials number: Clinicaltrials.gov NCT04336384.

- **Cardiomyopathies**

HERMIDA Alexis

Clinical assessment of NEXN mutation carriers

Alexis Hermida¹, Flavie Ader², Philippe Charon³, Estelle Gandjbakhch⁴

¹Cardiology, Arrhythmia, and Cardiac Stimulation Service, Amiens-Picardie University Hospital, Amiens, France; EA4666 HEMATIM, University of Picardie-Jules Verne, Amiens, France

²Unité Pédagogique de Biochimie, Département des Sciences Biologiques et Médicales, UFR de Pharmacie-Faculté de Santé ; INSERM, UMRS 1166 , ICAN Institute for Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne Université ;Unité Fonctionnelle de Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, Service de Biochimie Métabolique, AP-HP-Sorbonne Université, PitiéSalpêtrière -Charles Foix

³Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM 1166, Paris, France; APHP, PitiéSalpêtrière University Hospital, Institute of Cardiology, Paris, France; Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires, Paris, France; Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris, France; APHP, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Department of Genetics, Paris, France.

⁴Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM 1166, Paris, France; APHP, PitiéSalpêtrière University Hospital, Institute of Cardiology, Paris, France; Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires, Paris, France; Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris, France.

1) Introduction

Pathogenic variants in nexilin (sarcomeric protein encoded by *NEXN* gene) have been published as responsible of hypertrophic (HCM) and dilated cardiomyopathies (DCM), with an autosomal dominance inheritance. Despite of the few clinical data available on clinical cohort of *NEXN* mutation carriers, this gene has been described as gene with moderate evidence of its implication of DCM development (Jordan, 2021).

2) Objectives

The objective is to evaluate the prevalence and to describe the phenotype and prognosis of patients carrying a variant of interest in the *NEXN* gene.

3) Material & Methods

Patients affected by cardiomyopathy have been sequenced on a custom panel of cardiomyopathy genes (> 52 genes). Index cases carrying a single heterozygous class 3, 4 or 5 variant in the *NEXN* gene according ACMG guidelines were selected and clinical data at diagnosis and events during follow-up were collected retrospectively.

4) Results

On 4500 patients sequenced, 12 patients (8 females, 4 males) were included. Mean age at diagnosis was 41 ± 17 years old. Regarding the genotype 8 carried missense variants, and 4 variants leading to a premature STOP codon. Regarding the phenotypes, one patient had HCM, two left ventricle non-compaction cardiomyopathy and nine DCM. Only four patients were symptomatic at diagnosis (1 palpitation, 3 dyspnoea). Five patients (42%) had complete or incomplete left bundle branch block and one a right bundle branch block. Mean left ventricle ejection fraction (LVEF) at diagnosis (excluding the patient with HCM) was $38 \pm 10\%$. During a median follow-up of 6 years, one patient experienced one appropriate shock and one patient was transplanted. The LVEF improved for 5 patients under treatment and got worse for 2 patients.

5) Conclusion

This work allowed to evaluate the prevalence of NEXN pathogenic variant in cardiomyopathies at 0,26% confirming that this gene is a rare cause of cardiomyopathies. This work has also permitted to better defined the clinical spectrum of NEXN mutations carriers: NEXN variants can lead to different type of cardiomyopathy, bundle branch block is frequent, severe rhythmic or hemodynamic events can occur in follow up. Additionally, LVEF could improve in a significant number of patients under treatment. These results helped to define the phenotype and the prognosis of NEXN variants carriers and thus to adapt the message delivered to the patients and their families.

BOISSON Aymeric

Introduction : En raison des restrictions sur l'activité physique, les enfants souffrant de cardiopathies héréditaires sont à risque de déconditionnement physique. Les recommandations sur la pratique sportive dans les cardiopathies sont plus permissives avec le temps, mais leurs applications dans la vie réelle, et leurs impacts comportementaux ont été peu évalués chez l'enfant.

Objectifs : Evaluer l'adhésion aux recommandations européennes (ESC 2020) sur l'activité physique et sportive chez l'enfant avec arythmie cardiaque héréditaire ou cardiomyopathie d'origine génétique, ainsi que leur aptitude physique aérobie et l'impact comportemental des cardiopathies héréditaires sur l'activité physique chez l'enfant.

Matériel et méthodes : Les enfants âgés de 6 à 18 ans atteints de cardiomyopathie d'origine génétique ou d'arythmie cardiaque héréditaire étaient éligibles pour cette étude. Les données cliniques, démographiques et qualitatives ont été analysées.

Résultats : 32 enfants ont été inclus dans l'étude (âge moyen 12.7 ± 3.5 ans). La plupart des enfants (81.3 %) suivaient les recommandations ESC 2020. Ils avaient une bonne condition aérobie avec une valeur moyenne de pic de VO_2 de $36.5 \pm 8.0 \text{ ml/kg/min}$ ($84.0 \pm 17.2\%$). Certains enfants à haut risque de mort subite ne respectaient pas la limite supérieure d'intensité recommandée, tandis que certains à bas risque ne respectaient pas la limite inférieure.

Conclusion : La majorité des enfants souffrant d'arythmies cardiaques héréditaires et de cardiomyopathies héréditaires respectent les recommandations 2020 de l'ESC. Des programmes d'éducation et de réadaptation holistiques destinés aux enfants atteints de maladies cardiaques héréditaires et à leur famille peuvent être nécessaires.

Numéro d'enregistrement ClinicalTrials.gov: NCT04650009.

Mots clés : activité physique ; arythmie cardiaque héréditaire; cardiomyopathie d'origine génétique; pédiatrie; recommandations, capacité aérobie.

SURGET Elodie

Clinical presentation and heart failure in children with arrhythmogenic cardiomyopathy

Short title: Prognosis of ACM in children

Elodie Surget¹MD, Alice Maltret² MD, Francesca Raimondi² MD, Veronique Fressart³ MD, Damien Bonnet² MD, PhD, Estelle Gandjbakhch³ MD, PhD, Diala Khrache² MD

¹ IHU Liryc, Electrophysiology and Heart Modeling Institute, Foundation Bordeaux Université, Bordeaux, France

² M3C-Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

³ Département de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, children, heart failure, prognosis, ventricular tachycardia

Word count: 1988 characters

Theme: cardiomyopathies

Introduction:

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a rare and inherited disease first described in young adults. Initially defined as a disease limited to the right ventricle (RV), left dominant (LD) and biventricular subtypes have recently been described. However, in children, data on the clinical phenotype and evolution are scarce.

Objective:

We therefore aimed to describe the clinical presentation and assess the prognosis of ACM in the pediatric population.

Material and methods:

Between 1987 and 2020, consecutive patients younger than 18 years-old with ACM from Paris University (Necker, Pitié-Salpêtrière) were reviewed. ACM diagnosis was based on Task Force (TF) criteria and patients were classified into RV, LD or biventricular subtypes. The study population was divided into two groups according to age (pre or post puberty): group 1 (≤ 12 years) and group 2 (13-18 years).

Results:

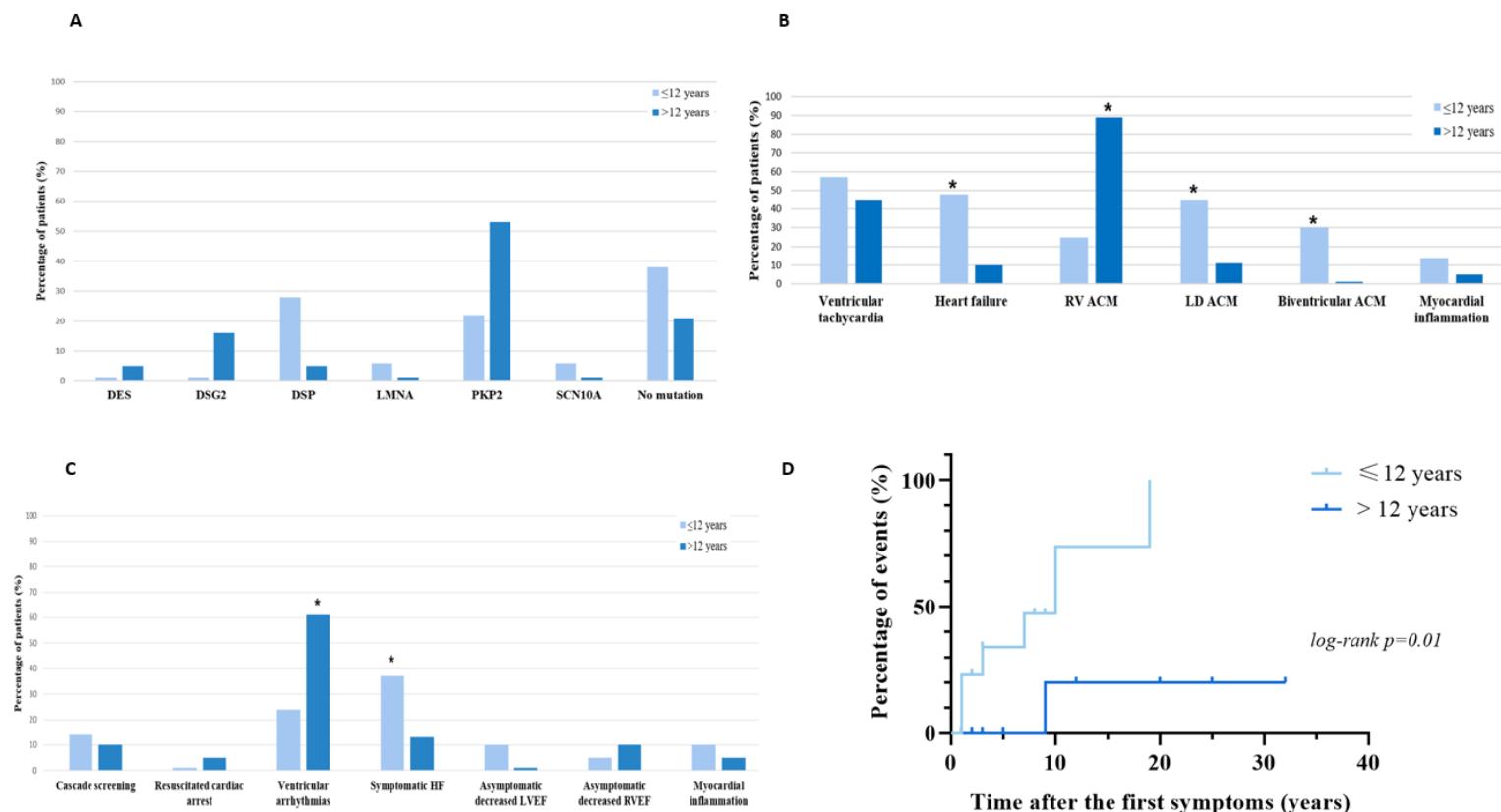
We included 61 children (male 51): 21 in group 1 (8 ± 3 years) and 40 in group 2 (15 ± 2 years). 67% presented RV ACM, 22% LD ACM and 11% biventricular subtype. Genetic testing was performed in 37 children and a pathogenic mutation was found in 70% (*DSP* in 6, *PKP2* in 14, *DSG2* in 3, *DES* in 1, *SCN10A* in 1, *LMNA* in 1). The most frequent symptoms were palpitations (40%) and syncope (26%). There were significant differences between the two groups. In group 1, symptomatic heart failure (HF) was the first clinical manifestation in 37% of patients. They presented LD or biventricular ACM while in group 2, RV ACM was the predominant phenotype ($p < 0.0001$). Group 2 presented more VT as initial presentation (61% vs 24%, $p = 0.007$). Group 1 had a worse evolution due to HF hospitalizations (48% vs 10%, $p = 0.003$). 33% had transplantation or died secondary to HF in group 1 versus 3% in group 2 ($p = 0.01$). *PKP2* mutation was the most frequent in group 2 whereas *DSP* mutation was the most frequent in group 1.

Conclusion:

Children diagnosed with ACM before puberty presented more frequently with a biventricular or LD ACM and had a poorer prognosis due to severe heart failure. Further studies in young children are needed to improve their management.

Figure: Clinical presentation of ACM in children according to age

A. Genetic mutation distribution. B. Clinical prognosis. C. Initial presentation. D. Time Delay from the first symptom to transplantation or death due to heart failure.



ADER Flavie

Apport d'une collaboration multicentrique Nationale (CARDIOGEN) pour l'évaluation de la causalité des variants génétiques rares responsables de Cardiomyopathies : exemple du gène ALPK3

Auteurs :

Flavie Ader^{1,2,3}, Merieme Bensalah, Gilles Millat⁴, Alexandre Janin⁴, Cecile Cazuneuve⁴, Nathalie Roux-Buisson⁵, Philippe Charron^{2,6,7}, Pascale Richard^{1,2}.

(1) APHP, Pitié-Salpêtrière, UF Cardiogénétique et Myogénétique, service de Biochimie métabolique, DMU Biogem, Paris 75013, France.

(2) Sorbonne Université, INSERM UMR 1166 and ICAN Institute, F-75013, Paris, France.

(3) UFR Pharmacie Paris Descartes, Département 3, 75006 Paris, France.

(4) Hospices Civils de Lyon, Laboratoire de Cardiogénétique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand-Est, 59 Bd Pinel, 69677 BRON

(5) CHU Grenoble, Laboratoire de Cardiogénétique, Grenoble, France

(6) APHP, Pitié-Salpêtrière, Centre de Référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares, Département de cardiologie, Paris 75013, France

(7) APHP, Pitié-Salpêtrière, Centre de Référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares, Département de génétique, Paris 75013, France

Introduction

Le gène *ALPK3* (α -protéine kinase 3) a été initialement publié dans les cardiomyopathies (CMP) hypertrophiques pédiatriques de transmission autosomique récessif. Les variants sont majoritairement des variants nuls (Stop, variants d'épissage, indel décalant le cadre de lecture). Récemment, un article décrit une possible transmission dominante chez l'adulte.

Objectifs

L'objectif de ce travail est d'étudier les variants nuls de ce gène chez des patients d'âge variable atteints de CMP, afin d'évaluer les phénotypes cardiaques associés au gène *ALPK3* et son mode de transmission.

Matériel et méthode

Le séquençage d'un panel de 50 gènes de cardiomyopathies incluant *ALPK3* a été réalisé dans les laboratoires de la filière Cardiogen, chez des patients atteints de différents types de CMP. Seuls les patients présentant un variant nul rare (<10 hétérozygotes dans GnomAD) dans le gène *ALPK3* ont été retenus pour l'étude de phénotype.

Résultats

Sur un total de 8944 patients séquencés, 13 patients (10 cas sporadiques et 3 formes familiales) sont porteurs d'un variant hétérozygote et un patient est porteur de 2 variants dans le gène *ALPK3*. Tous les variants identifiés sont différents, excepté 1 retrouvé chez 2 cas index. Sur les 13 patients (M=11, F=2) hétérozygotes, 9 présentent une CMH, 1 une CMD, 1 une CMR, 1 une NCVG et 1 des syncopes répétées. L'âge de début moyen était de 49 ans (16-72 ans). Le septum interventriculaire moyen chez les patients atteints de CMH était de 22,7 mm (11.8-30 mm). Dans 1 famille, la ségrégation montre que 5 apparentés atteints sont porteurs du variant.

Le patient hétéroallélique pour les deux variants a présenté une NCVG diagnostiquée au 2^e trimestre de grossesse et un diagnostic définitif de CMH à 4 ans.

Conclusion

Ce travail a permis de montrer que les variants nuls du gène ALPK3 peuvent être associés aux différents phénotypes de CMP mais essentiellement à celui de CMH, d'autre part d'argumenter une transmission dominante de ce gène grâce à l'identification de variants hétérozygotes chez des patients adultes. La forme anténatale est retrouvée chez le patient porteur de deux variants.

Ce travail collaboratif (Paris-PSL, Lyon, Grenoble) a permis d'améliorer les connaissances sur le gène *ALPK3* et ainsi d'améliorer le diagnostic moléculaire et le conseil génétique dans les familles.

DE LA VILLEON Grégoire

Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony by Speckle Tracking Echocardiography in Children with Duchenne Muscular Dystrophy

Marie Vincenti, MD^{a,b,c}; Nicolas Lanot, MD^a; Hamouda Abassi, PhD^{a,b}; Charlene Bredy, MD^a; Gregoire De La Villeon, MD^{a,c}; Catherine Barrea, MD, PhD^f; Lucie Gamon, MSc^c; Thibault Mura, MD, PhD^c; Pierre Meyer, MD^{b,g}; François Rivier, MD, PhD^{b,g}; Olivier Cazorla, PhD^b; Alain Lacampagne, PhD^b; Pascal Amedro, MD, PhD^{h,i}

^aPaediatric and Adult Cardiology Department, M3C Regional Reference CHD Center, Clinical Investigation Center, CHU Montpellier, Montpellier, France

^bPhyMedExp, University of Montpellier, CNRS, INSERM, CHU Montpellier, Montpellier, France

^cPaediatric Cardiology and Rehabilitation Unit, Saint-Pierre Institute, Palavas-Les-Flots, France

^dEpidemiology and Clinical Research Department, CHU Montpellier, Montpellier, France

^fPaediatric and Congenital Cardiology Department, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL University, Brussels, Belgium

^gPaediatric Neurology, National Reference Center for Neuromuscular Diseases, CHU Montpellier, Montpellier, France

^hPaediatric and Congenital Cardiology Department, M3C National Reference Centre, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

ⁱIHU Liryc,

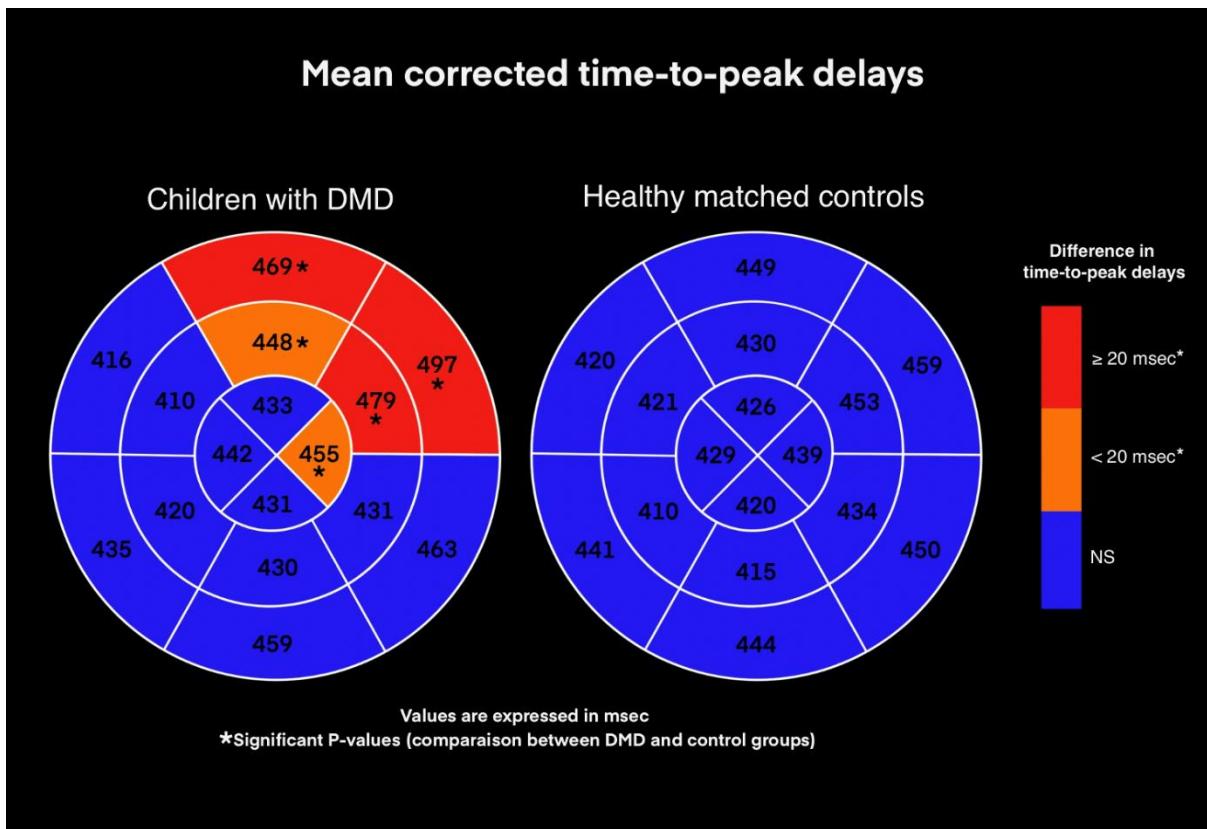
Electrophysiology and Heart Modelling Institute, Bordeaux University Foundation, Pessac, France

Purpose-Prognosis of Duchenne muscular dystrophy (DMD) is related to cardiac dysfunction. Two dimensional-speckle tracking echocardiography (2D-STE) has recently emerged as a non-invasive functional biomarker for early detection of DMD-related cardiomyopathy. This study aimed to determine, in DMD children, the existence of a left ventricle (LV) dyssynchrony using 2D-STE analysis.

Methods-This prospective controlled study enrolled 25 boys with DMD (mean age 11.0±3.5 years) with normal LV ejection fraction and 50 age-matched controls. Three measures were performed to assess LV mechanical dyssynchrony: the opposing-wall delays (longitudinal and radial analyses), the modified Yu index, and the time-to-peak delays of each segment. Feasibility and reproducibility of 2D-STE dyssynchrony were evaluated.

Results-All three mechanical dyssynchrony criteria were significantly higher in the DMD group than in healthy subjects: (1) opposing-wall delays in basal inferoseptal to basal anterolateral segments (61.4±45.3 msec vs. 18.3±50.4 msec, $P<0.001$, respectively) and in mid inferoseptal to mid anterolateral segments (58.6±35.3 msec vs. 42.4±36.4 msec, $P<0.05$, respectively), (2) modified Yu index (33.3±10.1 msec vs. 28.5±8.1 msec, $P<0.05$, respectively), and (3) most of time-to-peak values, especially in basal and mid anterolateral segments. Feasibility was excellent and reliability was moderate to excellent, with ICC values ranging from 0.49 to 0.97.

Conclusion-Detection of LV mechanical dyssynchrony using 2D-STE analysis is an easily and reproducible method in pediatrics. The existence of an early LV mechanical dyssynchrony visualized using 2D-STE analysis in children with DMD before the onset of cardiomyopathy represents a perspective for future pediatric drug trials in the DMD-related cardiomyopathy prevention.



JAOUADI Hajar

Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of *SPEG* Variants: A Pediatric Case of Dilated-Left Ventricular Cardiomyopathy with Compound Heterozygous Variants

Hager JAOUADI¹, Fedoua EL-LOUALI², Chloé WANERT^{1,2}, Aline CANO³, Caroline OVAERT^{1,2}, Stéphane ZAFFRAN¹

¹Aix Marseille Univ, INSERM, Marseille Medical Genetics, U1251, Marseille, France.

²Department of pediatric and congenital cardiology, Timone Enfant Hospital, AP-HM, Marseille, France.

³Reference Center of Inherited Metabolic Disorders, Timone Enfants Hospital, AP-HM, Marseille, France.

Abstract (Cardiomyopathies)

Introduction

Left Ventricular Non-Compaction (LVNC) is defined by the triad: prominent myocardial trabecular meshwork, thin compacted layer, and deep intertrabecular recesses. It is characterized by incomplete penetrance and variable expressivity.

Several subtypes of LVNC have been described, including Dilated-LVNC, Hypertrophic-LVNC, mixed dilated-hypertrophic LVNC phenotype, and isolated LVNC. Pediatric cases with dilated-LVNC have worse outcomes than those with isolated dilated cardiomyopathy and adult patients.

Herein, we report a pediatric case with early-onset of dilated-LVNC and significantly altered LV systolic function.

Aim

The aim of this study was to identify the genetic variants underlying dilated-LVNC in the index patient.

Methods

Trio-based whole-exome sequencing (WES) was performed. Variant prioritization was carried out using Variant Annotation and Filtering Tool.

Results

WES data analysis revealed two missense heterozygous variants in the Striated Muscle Enriched Protein Kinase (SPEG) gene. A paternally inherited mutation *SPEG*: c.7408C>A; p. R2470S (MAF= 8.422e-05 in gnomAD database). This variant was subsequently identified in the index patient's siblings. Cardiac MRI

of the sisters, as well as the patient's father, showed LVNC without cardiac dysfunction.

The second variant *SPEG*: c.8059C>A ; p. P2687T (MAF= 0.12) occurred *de novo*. This variant is located in the second Fibronectin type-III domain of the gene.

The p. P2687T *de novo* variant seems to be a key contributor to the disease severity in the presence of the inherited variant (p. R2470S).

Conclusion

To the best of our knowledge, the present case is the first description of compound heterozygous *SPEG* mutations involving a *de novo* variant. The variants identified in our study have not been previously reported either in the literature or clinvar database.

The current family adds further evidence on the cumulative effect of *SPEG* variants as a mechanism of LVNC cardiomyopathy, the pleiotropic nature of this gene, and the clinical relevance of *de novo* mutations.

DELASNERIE Hubert

H.Delasnerie, F.Kyndt, V.Probst, A.Rollin, P.Maury, Ader, E.Gandjbakhch

Introduction : Il a été décrit dans la cardiopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) de rares formes homozygotes récessives responsables de syndromes cutanéo-muqueux (gène JUP et DSP). Depuis, il a pu être mis en évidence de nouvelles formes homozygotes de variants dans les gènes responsables de CAVD.

Objectif : Décrire sur le territoire français, le phénotype des cas de CAVD non syndromiques avec variations homozygotes.

Méthodes : Nous avons rétrospectivement inclus tous les patients porteur d'un variant homozygote sur un gène décrit pouvant être responsable de CAVD

Résultats : Nous avons pu identifier 3 variants uniquement sur le gène DSG2 :

- 1) **p.T335A** : un variant faux-sens, défini comme probablement bénin par sa fréquence élevée dans la population contrôle à l'état hétérozygote. Il a été retrouvé chez 9 patients tous atteints de CAVD, 7 hommes dont 2 frères. L'âge au diagnostic était de 41 ± 14 ans. Ils présentaient une atteinte ventriculaire gauche associée dans 5 cas dont 2 formes sévères ont nécessité une greffe cardiaque. Il n'y avait pas de consanguinité, 5 patients étaient originaires de l'île de la Réunion.
- 2) **p.T804L*4** : une délétion de 4 acides aminés. Le probant était une fille de 13 ans avec dysfonction biventriculaire très sévère et choc cardiogénique inaugural menant à la greffe cardiaque en urgence. La CAVD a été confirmée en anatomopathologie. Les parents sont consanguins hétérozygotes d'origine maghrébine et ont 5 enfants, une autre fille est atteinte à l'état hétérozygote, ils ont tous les 3 des formes cliniques légères.
- 3) **p.Y783*** : un variant faux-sens engendrant un codon STOP prématuré. Découverte chez un homme de 53 ans avec dilatation et dysfonction ventriculaire droite majeure. Il a présenté brutalement un choc cardiogénique réfractaire bénéficiant d'une greffe en urgence. Ses parents avaient la même origine ethnique (turque), le bilan familial est en cours.

Conclusion : Jusque-là sous-estimés, les variants homozygotes responsables de CAVD, surtout sur le gène DSG2, n'avaient pas été décrits. Elles peuvent survenir dans un contexte de consanguinité familiale ou lié à un variant récessif fréquent. Une atteinte ventriculaire gauche est associée dans 2/3 des cas, dont certaines formes sévères nécessitent une transplantation cardiaque (1/3).

PROUKHNITZKY Julie

Prevalence and significance of atrial tachyarrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Authors :

Julie Proukhnitzky MD^{a,b}; Carole Maupain MD^{a,b,c}; Stéphanie Rouanet^d; Xavier Waintraub MD^{a,c}; Nicolas Badenco^a; Guillaume Duthoit MD^{a,c}; Françoise Hidden-Lucet MD^a; Caroline Himbert MD^a; Françoise Poussset MD^a; Alban Redheuil MD, PHD^{e,f}; PHD, Jean-Louis Hébert MD, PHD^a; Celine Bordet^b; Joel Fedida MD^b; Mikael Laredo MD^a; Veronique Fressart MD, PHD^b; Philippe Charron MD, PHD^{a,b,i}; Estelle Gandjbakhch MD, PHD^{a,b,c,i}.

a. APHP, Département de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière- Sorbonne Université, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, France

b. APHP, Département de Génétique, Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, France

c. ACTION Study Group, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

d. Statistician Unit, StatEthic, Levallois-Perret, France

e. Sorbonne Université, INSERM Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, France.

f. APHP, Department of Cardiovascular and Thoracic Imaging and Interventional Radiology, Institute of Cardiology, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 101, Blvd de l'Hôpital, Paris, France 75013.

g. APHP, Département de Cardiologie, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

h. APHP, UF Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, Service de Biochimie Métabolique, Hôpitaux Universitaires de la Pitié- Salpêtrière- Charles Foix, Paris, France.

i. Sorbonne Université, INSERM, UMR_S 1166 and ICAN Institute for Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France

Introduction

As opposed to ventricular arrhythmias (VA), clinical implications of atrial tachyarrhythmias (AT) in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) remain scarcely explored.

Aims

This study sought to evaluate the prevalence and the prognostic significance of AT in ARVC.

Methods

Patients diagnosed with ARVC in a single tertiary center were retrospectively included. Sustained atrial fibrillation, atrial flutter and focal atrial tachycardia defined AT; major adverse cardiovascular events (MAE) were defined as a composite criterion including hospitalization for heart failure, cardiac assistance, transplantation, and death.

Results

171 patients were diagnosed f ARVC between1985 and 2018. After a median follow up of 6 years (IQR 3 to 11), 13% of patients developed AT, mostly atrial fibrillation (67%). AT occurred usually lately in the clinical course of the disease with a mean age 51 ± 15. Age at diagnosis and left ventricular ejection fraction (LVEF) were associated with AT occurrence in univariable and multivariable analysis (Hazard Ratio (HR) 1.037 CI95%[1.007-1.069], p-value = 0.02 and HR 6.262 CI_{95%}[2.335-16.797], p-value <0.001). AT was predictive of MAE occurrence in a time dependant Cox analysis, adjusted on LVEF, right ventricular ejection fraction and age at diagnosis, (HR : 4.174 CI_{95%}[1.344-12.963], p-value = 0.01)

Conclusion

AT are not rare in ARVC and are associated with MAE during follow-up. Our results mandate careful monitoring of ARVC patients with new-onset AT, especially concerning the risk of heart failure

RICHARD Pascale

Apport du séquençage du génome: Implication du gène FBXO32 dans une Cardiomyopathie Dilatée Récessive

Pascale Richard^{1,2,8}, Flavie Ader^{1,2,3,8}, Céline Bordet⁴, Julie Proukhnitzky⁴, Marion Masingue⁵, Jean François Pruny^{4, 8}, Pascal Degroote⁸, Laetitia Dubosc², Teresinha Evangelista⁷, Corinne Metay¹, Virginie Saillour⁸, Eric Villard², Philippe Charron^{2,4,8}.

- 1- AP-HP, DMU BIOGEM, UF Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, Service de Biochimie Métabolique et Centre de Génétique Moléculaire et de Cytogénétique.
- 2- Sorbonne Université, INSERM UMR_S 1166, and ICAN Institute, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière Paris, France.
- 3- Département 3, UP de Biochimie ; UFR de Pharmacie, Université de PARIS, Paris, France.
- 4- APHP, Département de Génétique, DMU BIOGEM, Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires ou Rares, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
- 5- APHP- Service de Neuro- Myologie, Institut de Myologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière Paris, France.
- 6- CHRU de Lille, Service de Cardiologie, Bd du Pr Leclerc, Lille, FR
- 7- APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie, Laboratoire de Morphologie Neuromusculaire, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France ; Sorbonne Université
- 8- LBMMS SeqOIA, Hôpital Broussais, Bâtiment Leriche, Paris

Mots Clés : Cardiomyopathie dilatée, génome, *FBXO32*.

Introduction : La cardiomyopathie Dilatée (CMD) est une cause majeure d'insuffisance cardiaque, transmise le plus souvent selon un mode autosomique dominant. Les gènes impliqués sont des gènes codant pour les protéines du sarcomère, des protéines membranaires, du cytosquelette ou nucléaires.

Objectifs : Réaliser un séquençage du génome entier chez les 2 patients et leurs parents dans le cadre de la préindication « Cardiomyopathies héréditaires » au Laboratoire de Médecine génomique SeqOIA.

Patients et méthodes : Deux patients, frère (cas index) et sœur, originaire de Tunisie, présentant une CMD biventriculaire. Aucun antécédent familial n'est noté. L'analyse du panel ciblé de gènes de cardiomyopathies étant négative, la famille a été adressée pour un séquençage du génome.

Résultats : Le patient, homme de 28 ans a été hospitalisé pour CMD. Le bilan retrouve une dysfonction biventriculaire (FEVG, 17%, FEVD 16%) et il est transplanté dans un contexte de choc cardiogénique quelques semaines plus tard. Sa sœur (21 ans) présente une dyspnée d'effort. Le diagnostic de CMD bi-ventriculaire (FEVG 17%, FEVD 15%) est réalisé et la patiente est transplantée en urgence 2 mois plus tard. Il est noté un myosis congénital chez les deux patients. Chez le cas index, une rhabdomyolyse post transplantation a été observée et l'exploration neuromusculaire 2 ans après transplantation montre la persistance d'un petit syndrome myopathique proximal avec une biopsie musculaire anormale (présence de fibres atrophiques et de fibres hypertrophiques avec des noyaux internalisés et une prédominance des fibres de type II).

L'analyse du génome identifie chez les 2 patients, un variant non-sens homozygote c.904C>T (p.Arg302*) dans le gène *FBXO32* (NM_058229.3) transmis par chacun des parents hétérozygote. Ce variant, jamais identifié, présente tous les arguments de pathogénicité et le gène *FBXO32*, qui code pour la protéine ATROGIN1, a été publié dans une famille de CMD récessive isolée. Les F-box protéines sont des sous unités du complexe « Ubiquitine protein ligase » intervenant dans les mécanismes d'élimination des protéines anormales.

Conclusion : L'identification, par l'analyse du génome, d'un variant nonsense homozygote dans le gène *FBXO32* permet d'accroître le spectre des gènes responsables de formes récessives de CMD d'évolution rapide, et de permettre ainsi un conseil génétique familial. La fonction de ce gène au sein du système ubiquitine-protéasome constitue de nouvelles cibles diagnostiques mais aussi thérapeutiques pour la CMD.

TESSIER Roxane

Intérêt de la TEP cardiaque au ^{18}FDG

Dans les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule gauche

Roxane Tessier, Béatrice Guyomarch, Thomas Eugene, Bastien Jamet, Lara Marteau, Karine Warin-Fresse, Imen Fellah, Aurélie Thollet, Vincent Probst, Jean-Noël Trochu, Jean-Michel Serfaty, Nicolas Piriou

Institut du thorax, Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires et Centre de compétence cardiomyopathies, Service de Médecine nucléaire, Radiologique cardiaque, CHU de Nantes

Introduction : La cardiomyopathie arythmogène (CA) est une maladie héréditaire caractérisée par un remplacement fibroadipeux des cardiomyocytes. L'atteinte exclusive ventriculaire gauche (CAVG) est actuellement définie par les critères de Padoue. La présence d'un réhaussement tardif sous épicardique (RTSE) en IRM, observé également dans les myocardites, est le critère morphologique majeur de CAVG. Les CAVG peuvent être associées à des événements aigus prenant la forme de myocardites, et à une inflammation chronique. L'imagerie de ces CA inflammatoires est encore mal caractérisée et l'IRM seule peut être prise en défaut pour le diagnostic d'inflammation chronique.

Objectif : Evaluer l'intérêt de la TEP au ^{18}FDG dans la CAVG : description des profils observés, analyse de la concordance spatiale de l'hypermétabolisme visualisé en TEP avec les lésions de rehaussement tardif observées en IRM, analyse des relations entre le profil TEP des patients et leurs caractéristiques cliniques et échocardiographiques.

Méthodes et résultats : Nous avons analysé les données de 17 patients consécutifs explorés en TEP répondant aux critères diagnostiques de CAVG. La myocardite était la manifestation inaugurale la plus fréquente (47%) et l'ensemble de ces patients avait une fixation en TEP. Sur les 17 patients, 10 fixaient en TEP avec une tendance à des valeurs de FEVG plus basse.

A l'échelle segmentaire, la fixation TEP était principalement visualisée en régions latérales et inférieures ($p = 0.037$). Il existait une corrélation significative entre la présence d'une fixation TEP et la présence d'un RTSE dans un segment ($\rho = 0,71 p = 0,01$; voir figure).

Conclusion : Dans cet échantillon de patients porteurs de CAVG explorés en TEP au ^{18}FDG , un antécédent de myocardite était toujours associé à une fixation TEP cardiaque. Cette fixation était corrélée avec la présence d'un RTSE en IRM dans les mêmes segments. Ces résultats suggèrent que la TEP au ^{18}FDG pourrait augmenter la sensibilité de l'imagerie pour détecter l'inflammation myocardique dans les CA. Des recherches supplémentaires avec notamment l'utilisation de l'imagerie hybride TEP-IRM sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse et évaluer l'intérêt pronostique.

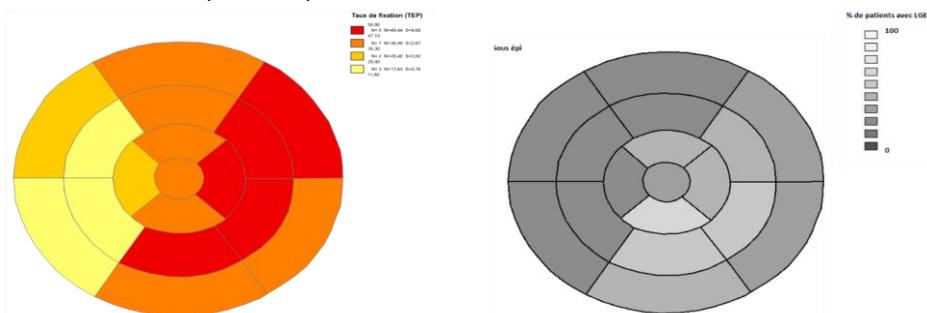


Figure : Représentations en oeil de boeuf des proportions de segments présentant une fixation de ^{18}FDG en TEP-CT (à gauche), et un rehaussement tardif sous-épicardique au gadolinium en IRM (à droite).

MOREL Victor

Bilan à 4 ans du panel de gènes « cardiomyopathies » par séquençage à haut débit à l'hôpital de la Timone, Marseille

Contexte : Les cardiomyopathies sont des maladies héréditaires du muscle cardiaque. Avec une prévalence supérieure à 1/500 dans la population générale, elles sont une cause majeure d'insuffisance cardiaque. Depuis 2017, le laboratoire de biologie moléculaire de la Timone, Marseille analyse 65 gènes impliqués dans ces maladies. Ce travail a pour but de décrire notre cohorte de patients et de tirer un bilan de ces analyses génétiques.

Méthode : Dans cette étude rétrospective, nous nous intéressons aux résultats de biologie moléculaire de 703 patients cas index atteints de cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) ou dilatées (CMD). L'analyse en panel de gènes a été effectuée par séquençage à haut débit et interprétée selon les recommandations de l'*American College of Medical Genetics and Genomics*. Des informations sur l'âge, le sexe et le phénotype des patients ont été recueillies lors de leur prise en charge.

Résultats : Au total, 492 patients CMH et 211 patients atteints de CMD ont pu bénéficier d'un séquençage génétique en panel. Nous y décrivons un *sex-ratio* déséquilibré avec davantage d'hommes.

Le rendement diagnostique était de 24% pour les CMH et 24.6% pour les CMD. Nous observons des différences significatives dans le sous-groupe CMH, en fonction du sexe et de l'âge des patients. Les hommes atteints sont significativement plus jeunes que les femmes. Le pourcentage de diagnostic positif est lié à l'âge (jusqu'à 42.3% chez les 20-29 ans). Les hommes CMH/Génotype + sont significativement plus jeunes que les CMH/Génotype - ($p < 0.0005$). Ces différences ne sont pas retrouvées chez les patients CMD.

Le rendement du diagnostic moléculaire dépend du caractère familial de la CM avec des taux de positivité atteignant 47% et 43,5% dans les CMD et les CMH familiales.

Les variants impliqués dans les CMH génotype + sont principalement sarcomériques, à une fréquence comparable avec les données de la littérature. Concernant les CMD, nous retrouvons une proportion augmentée de variant *TTN*, *FLNC* et *LMNA*.

Conclusion : Ces données sur les caractéristiques de notre cohorte et l'implication des différents gènes nous permettent de faire un bilan des analyses génétiques réalisées à Marseille dans le cadre des cardiomyopathies.

- Trouble du rythme

VERNIER Agathe

ELECTROCARDIOGRAPHIC MODIFICATIONS DURING AJMALINE TEST IN DRUG-INDUCED BRUGADA PATIENTS ACCORDING TO THEIR SCN5A GENETIC STATUS.

Agathe Vernier¹, Alexis Hermida¹, Guillaume Jedraszak¹, Jacqueline Burtin¹, Manon Bellaiche¹, Jean-Sylvain Hermida¹.

¹Service de Rythmologie, CHU d'Amiens

Introduction: ECG abnormalities have been described at rest and after sodium channel blocker challenge in Brugada syndrome patients with SCN5A mutation, as compared to patients without SCN5A mutation.

Objective: The aim of this study was to assess whether these ECG abnormalities were also observed in patients with drug-induced Brugada syndrome.

Methods: We include all patients with a drug-induced Brugada syndrome (without spontaneous type 1 ECG) whose SCN5A genetic status was known. Electrocardiographic parameters (PR, QRS, QT, and maximal ST-segment elevation) were studied at baseline and after ajmaline infusion and compared between patients with or without pathogenic/likely pathogenic variants.

Results: We include 51 patients: 8 with P/LP variant, and 43 without. No differences were found in clinical characteristics between the two groups. At baseline, heart rate was slower (59 ± 11 vs. 72 ± 13 , $p=0.02$) and PR duration (196 ± 51 vs. 159 ± 22 ms, $p=0.004$) was longer in mutation carriers. Maximal PR (231 ± 76 vs. 185 ± 31 ms, $p=0.06$), QRS (138 ± 28 vs. 125 ± 18 ms, $p=0.23$) and corrected QT duration (440 ± 59 vs. 442 ± 36 ms, $p=0.06$) during ajmaline infusion were not different between mutations and none mutation carriers.

Conclusion: Drug-induced Brugada patients carrying a SCN5A mutation had a slower heart rate and a longer PR duration, at baseline. PR duration trend to be longer also during Ajmaline infusion, but without reaching statistical significance.

DELINIERE Antoine

Timothy Syndrome caused by the CACNA1C p.Gly402Ser variant : a case series study

Antoine Delinière, MD^{1,2*}, Christelle Haddad, MD^{1*}, Claudia Herrera-Siklody, MD³, Etienne

Pruvot, MD³, Sabrina Bressieux-Degueldre, MD⁴, Gilles Millat, PhD^{2,5}, Alexandre Janin,

PharmD, PhD^{2,5}, Babken Azatryan, MD, PhD⁶, Philippe Chevalier, MD, PhD^{1,2}

1. National Reference Center for Inherited Arrhythmias of Lyon, Department of Rhythmology, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France
2. Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France
3. Arrhythmias Unit, Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), rue du Bugnon 46, CH-1011, Lausanne, Switzerland

4. Pediatric Cardiology Unit, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), rue du Bugnon 46, CH-1011, Lausanne, Switzerland
5. Cardiogenetic laboratory, Centre de biologie et pathologie Est, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France
6. Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, Freiburgstrasse 10, 3010 Bern, Switzerland.

*Joint first authors

INTRODUCTION

With less than 10 cases worldwide reported, type 2 Timothy Syndrome (TS) caused by the *CACNA1C* p.Gly402Ser variant is an extremely rare channelopathy. The disease occurs most often *de novo*. The phenotype of this distinct form of TS consists of a severe long QT syndrome (LQT8) and only moderate extracardiac manifestations. All previously described patients had a ventricular fibrillation (VF) before 5 years old.

OBJECTIVES

To describe the clinical presentation, the management and follow-up of a cohort of children affected by this rare channelopathy.

MATERIAL & METHODS

Among our patients (Lyon, France & Lausanne, Switzerland) we identified 3 children affected by a type 2 TS caused by the *CACNA1C* p.Gly402Ser variant. None of these patients has been described in a publication before. For each patient, the phenotype, management, and FU were well documented.

RESULTS

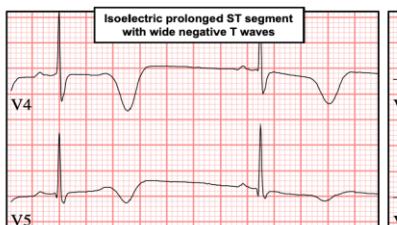
The patients were 3 unrelated boys, in all of them the *CACNA1C* p.Gly402Ser variant was *de novo*. All had an extreme prolongation of the QTc interval (563 – 694 ms) with 2 repolarization patterns: isoelectric ST segment prolongation and/or deep wide negative T waves. Patient 1 was diagnosed at birth with a functional 2/1 atrioventricular block (AVB) and macroscopic T waves alternans (TWA). Patient 2 was a 5 yo boy who suffered a cardiac arrest on VF at rest and experienced an atrial fibrillation during the hospitalization. He was implanted with an ICD. He had mild language delay and recurrent viral angina. Patient 3 had syncope during exertion at the age of 8. He had autistic spectrum disorder, recurrent viral angina and otitis. Any had a structural heart disease, hypoglycemia nor syndactyly. With the association of nadolol and mexiletine, none of them had recurrence of a clinical arrhythmia during the FU (1 to 4,5 years) (FIGURE).

CONCLUSION

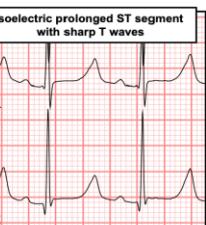
Type 2 TS caused by the *CACNA1C* p.Gly402Ser variant is a rare channelopathy with a high rate of repolarisation disorders (long QTc, TWA) leading to frequent arrhythmias (VF, functional AVB). Here we report the follow up of 3 unrelated children with a good outcome under the association of nadolol and mexiletine, including the oldest child without VF (12,5 yo at last FU) ever reported with this disease.

FIGURE

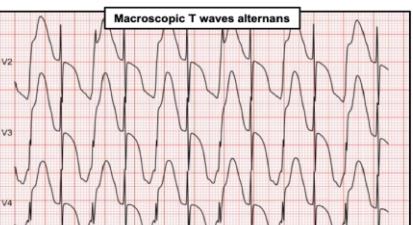
	Age at diagnosis (Gender)	QTc (ms)	Inheritance	First manifestation	Other rhythm disorders	Structural heart abnormality	Syndactyly or facial abnormalities	Psychomotor development delay or autism	Hypoglycaemia	Recurrent infections	Treatment	Outcome
Patient 1	Birth (M)	632		2:I AVB (birth)	Macroscopic T waves alternans		No		No	nadolol, mexiletine	Alive (2.5 yo)	
Patient 2	5 yo (M)	694	de novo	Ventricular fibrillation (rest)	Atrial fibrillation	None	No	Language delay	No	nadolol, mexiletine, ICD	Alive (6 yo)	
Patient 3	8 yo (M)	563		Syncope (sport)	Sinus bradycardia		Autism			nadolol, mexiletine, aldactone	Alive (12.5 yo)	



Isoelectric prolonged ST segment with wide negative T waves



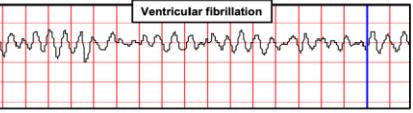
Isoelectric prolonged ST segment with sharp T waves



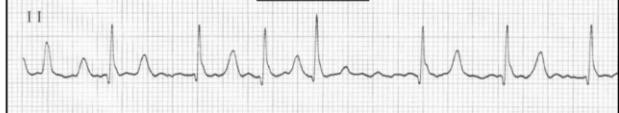
Macroscopic T waves alternans



2:1 functional atrioventricular block



Ventricular fibrillation



Atrial fibrillation

Main electrocardiographic manifestations

GUERIN Cécile

Retour d'expérience sur le test génétique prédictif pour le syndrome de Brugada avec mutation dans le gène SCN5A

C.Guerin¹, MH.Marcadet¹, V. Fressart², A.Messali¹, C.Coquard¹, JF.Pruny¹⁻³, H. Nait Kadi¹, A.Leenhardt¹, F.Extramiana¹, I.Denjoy¹

1. AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Cardiologie, Paris, France.
2. AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Service de Biochimie Métabolique, Unité de Cardiogénétique et Myogénétique Paris, France.
3. APHP, Centre de Référence pour les Cardiomyopathies et les Troubles de Rythme Cardiaques Héréditaires ou Rares, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Introduction : Le syndrome de Brugada (SBr) est caractérisé par un aspect anormal de l'électrocardiogramme (ECG), parfois masqué, sur un cœur structurellement normal, et est associé à un risque de syncope ou de mort subite. Le SBr est héréditaire et il est recommandé chez les apparentés au 1^{er} degré du propositus d'initier un bilan cardiologique (ECG, +/- test à l'ajmaline) et/ou un bilan génétique.

L'objectif était de faire un retour d'expérience sur notre pratique du test génétique prédictif (TGP) pour le SBr avec mutation dans le gène SCN5A en étudiant (1) l'impact de la mise en évidence d'une mutation chez un propositus sur l'initiation d'un premier bilan cardiologique chez les apparentés, (2) l'impact sur la prise en charge cardiologique des apparentés mutés, (3) les enjeux psychologiques liés au TGP.

Notre cohorte est composée de 40 apparentés, reçus en consultation pluri-disciplinaire dans notre centre.

Résultats :

(1) Notre étude montre que 20% de la cohorte avait bénéficié d'un premier niveau de dépistage clinique par le biais d'un ECG en amont du TGP.

(2) 15/40 apparentés étaient porteurs de la mutation : 4/15 des sujets mutés présentaient des anomalies sur l'ECG, et 13/15 étaient asymptomatiques au moment du TGP. 6/15 ont bénéficié d'un test à l'ajmaline : 5/6

ont présenté un Brugada de type 1, dont 4 une fibrillation ventriculaire faisant retenir l'indication d'un Défibrillateur Automatique Implantable (DAI) ; 1/6 a présenté un trouble conductif majeur faisant retenir l'indication d'un DAI.

(3) 22/40 apparentés ont été reçus en consultation de psychologie en amont et/ou en aval du TGP. La démarche du TGP pour le SBr entraîne des questionnements individuels et familiaux par rapport, au risque de mort, au caractère héréditaire. On note souvent une majoration des troubles anxieux dans les semaines avant et après le TGP.

Conclusion : La mise en évidence d'une mutation chez le propositus permet d'initier un dépistage clinique du SBr chez 80% des apparentés. Le TGP permet d'identifier les individus à risque, et d'affiner leur prise en charge. Sensibiliser le propositus à l'importance du dépistage familial est indispensable. Enfin, un accompagnement psychologique serait à proposer aux apparentés. Ce retour d'expérience souligne l'importance de la prise en charge pluri-disciplinaire pour les apparentés à risque de SBr.

MORGAT Charles

ECG descriptors of ventricular repolarization are associated with cardiac events in a genespecific manner in Long QT syndrome patients

Charles Morgat, Isabelle Denjoy, Véronique Fressart, Fabio Badilini, Martino Vaglio, Anne Messali, Pierre Maison-Blanche, Antoine Leenhardt, Fabrice Extramiana

Background

Congenital long QT syndrome (LQTS) is still associated with syncope and a risk of sudden cardiac death despite the dramatic reduction in mortality associated with beta-blocker therapy. Current risk stratification tools are imperfect.

Objective

To assess the contribution of automated scalar ECG descriptors of ventricular repolarization for arrhythmic risk stratification in genotyped LQTS patients.

Methods

Patients with genotyped type 1, 2 or 3 LQTS with at least 1 digital ECG recording have been included in the study. History at diagnosis, and follow-up data were collected. Cardiac events included syncope, aborted cardiac arrest, appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in VF zone, and sudden death. ECG were analyzed using the BRAVO algorithm embedded in the CalEKG software. QT interval duration was manually checked but ECG descriptors of Ventricular Repolarization were fully automatic. Multivariate cox regression analysis were performed to identify parameters associated with cardiac events.

Results

467 patients (58% female, median age at diagnosis=25, LQT1,2,3 54%, 39%, 7%) were followed-up during 15.2 ± 9.2 years. Rate of cardiac event was 1.2/100 patients-year before diagnosis and 0.9/100 patients-year during follow-up.

QTc duration was associated with the occurrence of cardiac events in the whole study population ($HR=1.01$ 95%CI 1.0-1.01, $p=0.03$). Ventricular repolarization parameters associated with cardiac events were different according to LQTS type. Cardiac events were associated with increased time to accumulate 50% of T-wave energy ($HR=1.53$ 95%CI 1.04-2.26, $p=0.03$) in LQT1 but with a decrease in T-wave slopes (ascending slope $HR=0.63$ 95%CI 0.17-

0.75, p<0.01) in type 2 LQTS patients. QTc duration was not independently associated with cardiac events in genotype specific multivariate models.

Conclusions

T-wave morphology parameters are associated with cardiac events in a gene-specific manner. Change in T-wave symmetry and T-wave flattening are associated with cardiac events in type 1 and type 2 LQTS respectively. The descriptors of ventricular repolarization are promising parameters or risk stratification beyond QTc duration in LQTS patients.

LAHMIDI Ismahane

Bloc auriculo ventriculaire révélant un kyste hydatique intracardiaque

Service de cardiologie, centre hospitalier universitaire Mohammed VI, Oujda, Maroc

Auteur : Ismahane lahmidi, email : lahmidiismahane@gmail.com

Introduction :

L'hydatidose humaine est une parasitose secondaire à l'ingestion accidentelle d'œufs d'*Echinococcus granulosus*. Les localisations les plus fréquentes sont représentées par le foie et le poumon. Plus rarement, il peut atteindre les reins, les os, la rate, les muscles et le système nerveux central. L'atteinte cardiaque est beaucoup plus rare et constitue 0,5 à 2 % de l'ensemble des localisations de l'échinococcosse humaine.

Objectifs :

Préciser les particularités de la localisation cardiaque de cette parasitose.

Matériel et méthodes :

Nous rapportons l'observation d'un patient âgé de 67 ans admis dans un tableau de trouble de la conduction chez qui les explorations complémentaires ont permis de retenir le diagnostic d'un kyste hydatique isolé intracardiaque.

Résultats :

Un homme âgé de 67 ans, sans antécédents notables, a été admis dans un tableau d'asthénie avec une dyspnée. L'examen clinique a objectivé une tension artérielle à 110/70 mmHg et une bradycardie à 40 bpm. L'electrocardiogramme a montré un bloc auriculo-ventriculaire complet. Le bilan biologique était sans particularités notamment l'absence d'éosinophilie sanguine. L'échocardiographie transthoracique a révélé la présence d'une formation kystique mesurant 3,7*2,5 cm de diamètre localisé au niveau de la partie basal du septum interventriculaire. Le scanner cardiaque a confirmé la présence d'une lésion kystique bien circonscrite localisée au niveau du septum interventriculaire évocatrice d'un kyste hydatique. La sérologie hydatique est revenue fortement positive. Par conséquent le diagnostic d'un kyste hydatique cardiaque avec une atteinte intraseptale a été retenu. En raison de la taille et la localisation du kyste calcifié, la résection chirurgicale du kyste n'a pas été réalisée. Un traitement médical à base d'albendazole a été préconisé. Par ailleurs, un stimulateur cardiaque a été implanté. Le patient se porte bien après 4 mois de suivi.

Discussion :

Le kyste hydatique du cœur est une situation clinique rare et représente entre 0,5 et 2 % de l'ensemble des localisations de l'hydatidose humaine. Différents segments du cœur peuvent être atteints : le ventricule gauche (60%), le ventricule droit (10%), le péricarde (7%), l'oreillette gauche (6 à 8%), l'oreillette droite (3 à 4%) et le septum interventriculaire (4%). Il existe un polymorphisme clinique : les signes cliniques peuvent varier de l'état asymptomatique jusqu'à la mort subite. L'échocardiographie occupe une place importante dans le diagnostic du kyste hydatique cardiaque car elle permet non seulement une caractérisation détaillée des kystes (nombre, siège, taille) mais aussi le dépistage des éventuelles complications. Le scanner et l'IRM cardiaque fournissent, quant à eux, un bilan détaillé des lésions ainsi que le rapport avec les structures de voisinage. Dans notre cas, le diagnostic a été suspecté par l'échocardiographie et confirmé par l'évaluation scannographique.

En règle générale, la chirurgie représente le traitement de choix afin de prévenir les complications potentiellement mortelles. Cependant, seul un traitement médical est préconisé dans certaines situations notamment en cas de kystes calcifiés ou petits, chez les personnes âgées et enfin lorsque la chirurgie est contre-indiquée ou refusée par le patient. Chez notre patient, en raison de la taille du kyste et son caractère calcifié ainsi

que les risques opératoires élevés, un traitement antihelminthique a été préconisé avec la mise en place d'un pacemaker.

Conclusion :

La présentation clinique d'un kyste hydatique cardiaque est très polymorphe et peut mimer plusieurs affections du cœur. Malgré sa rareté, l'hydatidose cardiaque doit être évoquée chez les patients originaires des pays endémiques.

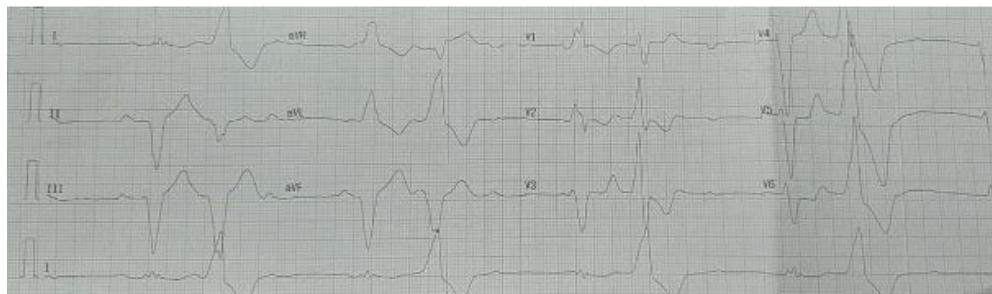


Figure 1 : Electrocardiogramme montrant un bloc auriculo-ventriculaire complet

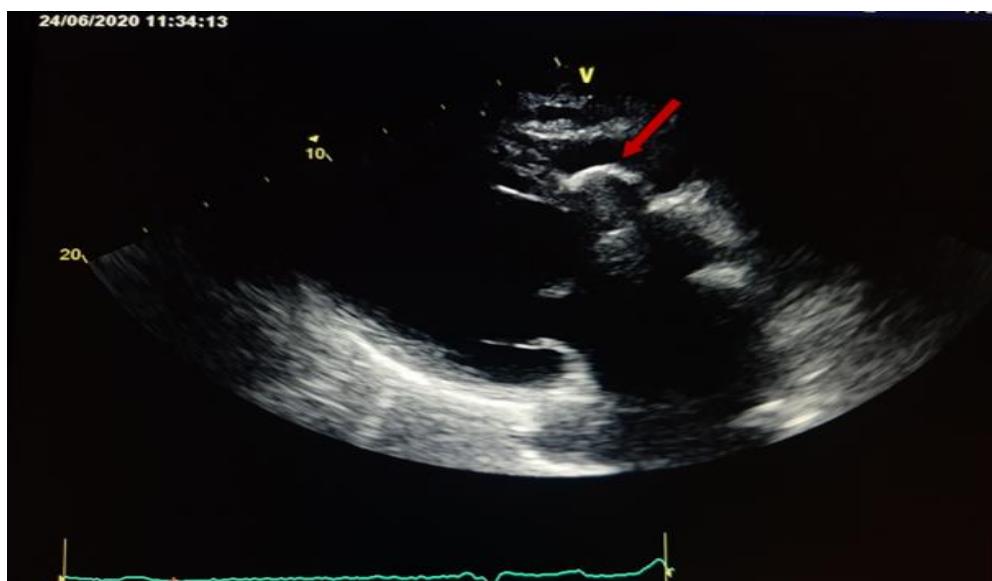


Figure 2 : Image écho cardiographique montrant un kyste siégeant au niveau de la partie basal du septum interventriculaire (coupe para sternale grand axe)

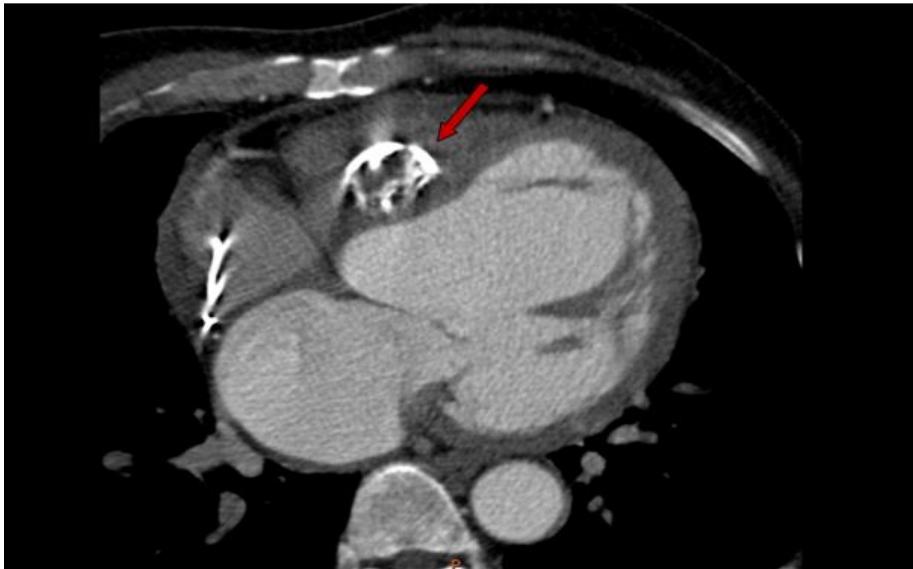


Figure 3: Image scannographique montrant le kyste hydatique intraseptal avec de multiples calcifications

LEROUX Justine

Authors : Justine Leroux, MD, Marc Strik, MD, PhD; F. Daniel Ramirez, MD, MS; Sylvain Ploux, MD, PhD; Zakaria JALAL, MD, PhD; Pierre BORDACHAR, MD, PhD ; Jean Benoit Thambo, MD , PhD.

Introduction: The possibility and diagnostic value of recording smartwatch ECGs independently or with the active participation of an adult in younger children remains to be demonstrated.

Aims: We sought to evaluate the agreement of smartwatch-derived single-lead ECG recordings with 12-lead ECGs for diagnosing various electrocardiographic abnormalities in neonates and older children.

Methods: A 12-lead ECG and an ECG using Apple Watch 4 were obtained in 88 children (from 1 week to 16 years of age) with normal (n=56) or abnormal (n=32) 12-leads ECG (AV block n=5, supra-ventricular tachycardia (SVT) n=5, bundle branch block n=12, pre-excitation n=6, long QT n=4). In children younger than 6 years old, the ECG-recording was performed with the active participation of an adult who applied the neonate or children's finger to the crown of the watch. In children older than six, recording was performed after brief teaching without adult guidance. All 12-lead ECGs were independently evaluated by two blinded cardiologists. Apple Watch ECGs were independently evaluated by another blinded cardiologist.

Results: In all 88 children, the smartwatch tracing was of sufficient quality for evaluation. All 56 normal tracings were correctly identified. Of the 32 children with characteristic abnormalities identified on 12-lead ECG, 5 (16%) were missed, mostly because of baseline wander and artifacts, resulting in incorrect diagnosis of "normal tracing". Rhythm disorders (AV block or SVT) and bundle branch blocks were correctly detected in most cases (9/10 and 11/12 respectively). The accuracy was less for the diagnosis of pre-excitation or long-QT (5/6 and 2/4 respectively).

Conclusion: ECG smartwatches have the potential to detect clinically relevant conditions in children, with the parental assistance until the age of six.

CHEVALIER Philippe

Myocardial perfusion abnormalities: a potential biomarker for ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy young patients?

Philippe Chevalier, MD, PhD^{1,2@}, Antoine Delinière, MD^{1,2*}, Christelle Haddad, MD^{1*}, Gilles Millat, PhD^{2,3}, Alexandre Janin, PharmD, PhD^{2,3}, Babken Asatryan, MD, PhD⁴

1. National Reference Center for Inherited Arrhythmias of Lyon, Department of Rhythmology, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France
2. Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France
3. Cardiogenetic laboratory, Centre de biologie et pathologie Est, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France
4. Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland.

INTRODUCTION

Despite enormous progress in the field, risk stratification for sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) remains challenging. Although ventricular arrhythmias (VA) account for most of these events, the mechanisms responsible for cardiac arrest in HCM are not understood. Abnormalities in myocardial perfusion may create an arrhythmogenic substrate in HCM patients.

CASE REPORT

A 12-year-old boy who had previously been in good health was admitted to our department after an out-of-hospital cardiac arrest, with documented ventricular fibrillation while running. A non-obstructive asymmetric HCM was diagnosed with echocardiography (max LV wall thickness 32 mm). He had one conventional risk factor for SCD. Genetic testing revealed a heterozygous state for a MYH7 variation: p.Glu500Ala (NM_000257.3:c.1499A>C). This variation was classified as “probably pathogenic” (class 4 according to ACMG). His father and his 15-year-old brother were heterozygous for the same variant and were asymptomatic. The brother displayed a similar HCM phenotype. The patient received an implantable defibrillator and suffered from appropriate exercise-related shocks within 6-months despite sotalol therapy (160 mg bid). Because the VA occurred always when the patient was engaged in vigorous physical activity despite beta blocker and since he could not refrain from physical activity, thallium-201 myocardial scintigraphy was performed. To further understand the arrhythmogenic phenotype, his brother underwent the same investigation. Significant uptake perfusion defects in both initial and delayed images were evident in the proband (15%) but not in the asymptomatic brother. Treatment with antianginal drug (amlodipine 5 mg/day) was initiated and slowly increased to 10 mg/day. With 10 mg/day amlodipine was associated with a significant improvement of the scintigraphy (6% versus 15% perfusion defect). At a follow-up of 6 months, there was no recurrence of VA.

CONCLUSION

Regarding HCM patients, the present report 1) strengthens the hypothesis that myocardial perfusion defects may identify patients at risk for VA, 2) suggests that tailored anti-ischemic prescription may be useful, and 3) underscores the need of prospective studies quantifying ischemia in patients with exercise-induced VF.

Mort subite et anomalies coronaires congénitales : encore beaucoup d'incertitudes

Pierre Aubry¹, Philippe Degrell², Athanasios Koutsoukis³, Xavier Halna du Fretay⁴, pour le groupe ANOCOR

¹ Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

² INCC, L-1210 Luxembourg, Luxembourg

³ Clinique Les Fontaines, 77000 Melun, France

⁴ Cardioréliance, 45770 Saran, France

Auteur correspondant :

Pierre Aubry

Département de Cardiologie, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

01 40 25 86 65

pcaubry@yahoo.fr

Abstract :

Les Anomalies Coronaires Congénitales (ANOCOR) les plus fréquentes sont les connexions anormales aortiques. Ces anomalies sont rares (0.5-1%) avec des formes anatomiques nombreuses, et une expression très large allant de la bénignité à la mort subite. Les formes identifiées à risque de mort subite représentent un tiers des ANOCOR. Il s'agit essentiellement des anomalies avec un trajet interartériel.

Cependant, le risque individuel de mort subite reste mal connu, probablement faible, inférieur à 0.5% par an pour les populations les plus exposées (sujets jeunes pratiquant des activités sportives intenses). L'âge est un déterminant important avec une période vulnérable située entre 15 et 35 ans. Les ANOCOR gauches ont un risque estimé 10 fois plus important que celui des ANOCOR droites. La cause de l'arrêt cardiaque est une fibrillation ventriculaire dont les mécanismes physiopathologiques précis sont encore mal connus.

Nous ne disposons pas, comme pour d'autres pathologies congénitales, de scores de risques qui permettraient de faciliter la prise en charge des patients avec une ANOCOR identifiée à risque. Les recommandations actuelles se basent sur le caractère symptomatique ou non de l'anomalie coronaire, la présence ou non d'une ischémie myocardique provoquée, et des critères anatomiques de sévérité.

Le traitement recommandé, avec la chirurgie en première ligne, a pour but de corriger une symptomatologie et/ou une ischémie myocardique, mais aussi d'agir en prévention primaire d'une mort subite. Cependant, cette stratégie ne repose pas sur des études randomisées contrôlées. Le bénéfice d'une correction chirurgicale pour prévenir une mort subite reste à démontrer. L'indication d'une correction de l'anomalie coronaire est plus évidente en prévention secondaire après un arrêt cardiaque récupéré, mais la place du défibrillateur automatique implantable est encore mal définie.

Le management d'un patient avec une ANOCOR à risque peut être difficile. La décision de corriger ou non l'anomalie coronaire doit être prise de manière collégiale, si possible au sein d'un groupe multidisciplinaire spécialisé, eu égard aux nombreuses incertitudes actuelles.

Trois courts cas cliniques seront présentés pour illustrer cette problématique.

DOUCHIN Stéphanie

Dysfonction sinusale, fibrillation atriale et syndrome du QT long congénital

Stéphanie Douchin¹, Peggy Jacon², Nathalie Roux-Buisson³, Pascal Defaye²

1. Cardiologie pédiatrique, CHU Grenoble Alpes

2. Service de rythmologie, CHU Grenoble Alpes

3. Service de génétique moléculaire, CHU Grenoble Alpes

Nous rapportons le cas d'une jeune fille suivie sur une longue période de 18 ans pour plusieurs anomalies du rythme cardiaque rares chez l'enfant.

Elle naît prématurément à 35SA du fait d'une bradycardie fœtale. La bradycardie sinusale à 80/min persiste en postnatal, avec intervalle QTc normal à 390 ms mais allongement inconstant de l'intervalle QT et épisodes de rythme jonctionnel au holter. Les parents n'ont pas d'antécédents, leur ECG est normal. A l'âge de 9 ans, on diagnostique une fibrillation atriale (FA) asymptomatique avec fréquence ventriculaire lente, sans cardiomyopathie associée. Après cardioversion électrique, on constate une dysfonction sinusale avec rythme jonctionnel lent à 50/min et pauses nocturnes de 4 à 6 secondes au holter. La repolarisation est anormale avec des ondes T négatives et un intervalle QT allongé lors des ralentissements ou accélérations de fréquence cardiaque au holter. Un traitement bétamimétique par Terbutaline est poursuivi jusqu'au diagnostic moléculaire de canalopathie à l'âge de 15 ans.

La FA récidive 2 mois après l'arrêt de ce traitement, nécessitant deux nouvelles cardioversions à 15 ans et 18 ans, suivies d'une cryoablation. La dysfonction sinusale sévère persistant, un pacemaker est implanté à l'âge de 15 ans pour stimulation atriale et permet d'instaurer un traitement bêtabloquant par Nadolol.

Une canalopathie est suspectée, confirmée par l'analyse moléculaire qui retrouve un variant de classe 5 p.Arg231Ser dans le gène KCNQ1, hérité de la mère. Ce variant non publié modifie une arginine très conservée, au rôle fonctionnel important dans le segment transmembranaire S4 du canal. En effet sa charge positive est indispensable au bon fonctionnement du détecteur de voltage du canal. Dans la littérature, d'autres variants sont décrits sur le même acide aminé, responsables d'une perte de fonction du canal potassique KCNQ1, avec phénotypes variables de QT long, FA, bradycardie mais aussi mort subite. La dysfonction sinusale n'avait pas encore été rapportée.

Cette observation souligne l'intérêt d'une exploration cardiaque complète devant une dysfonction sinusale ou une fibrillation atriale chez le jeune enfant, avec un apport majeur du diagnostic moléculaire pour proposer un dépistage familial et un traitement adapté.

FRESSART Véronique

Spectre des anomalies génétiques dans une cohorte de patients atteints de Syndrome de Brugada et/ou troubles de conduction (739 patients) comparé au spectre de ces anomalies dans une cohorte de patients ayant un Syndrome du QTL (709 patients)

Mots clés : pathologie rythmique, NGS,

Pruny Jean Francois (1)(4), Denjoy Isabelle (1)(4), Antoine Leenhardt(1)(4), Gandjbakhch Estelle (2)(4), Guerin Cécile (1)(4), Pires Felipe (2), Ormand Claire (2), Richard Pascale (2)(4), Fressart Véronique (2)(4)

1- APHP - Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Département de Rythmologie, Paris, France (1)

2- APHP - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière- Sorbonne Université, UF de Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, Service de Biochimie Métabolique, Centre de génétique et de cytogénétique moléculaire et cellulaire, Paris, France (2)

3-Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Cardiologie & Département de Génétique médicale, Paris, France (3)
4-Centre de Référence pour les Maladies Cardiaques Héréditaires, Paris, France (4), UMRS 1166 ET ICAN Institute.

Introduction : Le Syndrome de Brugada, pathologie rythmique rare (prévalence 1/5000), se caractérise par des syncopes, malaises au repos sans atteinte du muscle cardiaque. Il concerne les hommes de plus de 40 ans, il est responsable de mort subite. L'analyse génétique permet d'identifier des variants causaux dans le gène *SCN5A* dans 10 à 20% des cas selon la littérature. Malgré l'accroissement du nombre de gènes responsables de Brugada, 80% des patients restent sans variant causal (=classe 4 ou 5) identifié.

Objectif du travail : L'analyse par séquençage haut débit permet d'identifier des variants d'intérêt (=classe 3, 4 et 5) dans différents gènes. Cependant, le nombre de variants de classe 3 (signification incertaine) reste une difficulté et nécessite l'étude de ségrégation du variant dans les familles pour espérer statuer sur un éventuel rôle causal.

Un autre moyen d'approcher leur possible implication, est la comparaison de leur fréquence d'identification entre une cohorte de patients Brugada et une cohorte témoins (ici, patients atteints de syndrome du QT Long congénital (QTL)).

Nous avons comparé la fréquence des variants dans les gènes (*SCN5A*, *SCN10A*, *Akap9*, *RYR2*, *TRPM4*, *DSP*, *LMNA* et *DSG2*) entre la cohorte de patients Brugada et celle de patients QTL, l'objectif étant de visualiser une différence d'incidence de variants par gènes dans le syndrome de Brugada versus la population témoin.

Matériel et Méthodes : 739 patients Brugada et/ou trouble de conduction et 709 patients QTL ont été analysés à l'aide d'un panel ciblé de 50 gènes impliqués dans les troubles du rythme cardiaque.

Résultats : Des variants d'intérêt ont été identifiés chez 307 patients Brugada et 400 patients QTL. Un variant causal a été retrouvé chez 123 patients Brugada dont 96 dans *SCN5A* (soit 13%).

La comparaison de la fréquence de variants d'intérêt, chez les patients Brugada, sur les 8 gènes cités ci-dessus, montre :

- * un nombre de variants plus élevé dans *SCN10A* et *TRPM4* cohérent avec l'implication de ces gènes dans le phénotype
- * une fréquence plus élevée de variants dans *DSP*, *LMNA* et *DSG2*, impliqués plutôt dans les cardiomyopathies arythmogènes (CMA).

En conclusion on note sur ce travail très préliminaire l'existence d'une surreprésentation des variants (de classe 3 le plus souvent) dans les gènes *DSP*, *LMNA* et *DSG2* dans la cohorte Brugada.