

Université de Montréal

**Vers une meilleure identification des patients à risque d'arythmies ventriculaires
en cardiopathie arythmogène du ventricule droit**

Par
Julia Cadrin-Tourigny MD MSc

Département de médecine - Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention d'un grade de doctorat
En sciences biomédicales, option générale

Juin 2022

© Cadrin-Tourigny J, 2022

Université de Montréal
Département sciences biomédicales, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée :

**Vers une meilleure identification des patients à risque d'arythmies ventriculaires
en cardiopathie arythmogène du ventricule droit**

Présentée par

Julia Cadrin-Tourigny MD

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr André Denault MD PhD
Président Rapporteur

Dr Paul Khairy MD PhD
Directeur de recherche

Dr François Tournoux MD
Membre du Jury

Dr Karine Roy MD
Examineur externe

Dr Donald Palisaitis MD
Représentant du doyen

Résumé

Introduction : La cardiopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) est une pathologie d'origine génétique se traduisant par un remplacement cicatriciel qui affecte de façon prédominante le ventricule droit (VD). Le diagnostic est complexe car il repose sur un ensemble de critères cliniques plutôt que sur un seul test diagnostique. L'atteinte du VD se traduit de façon prédominante par des arythmies ventriculaires qui peuvent parfois conduire à la complication la plus redoutée de cette affection : la mort subite. La prédiction et la prévention de celle-ci sont des enjeux cruciaux de la prise en charge de cette maladie.

Objectifs : Ce travail vise à améliorer la prise en charge des patients atteints de CAVD de deux façons distinctes. Premièrement, en tentant de faciliter le diagnostic par la validation des critères diagnostiques en vigueur. Deuxièmement, en améliorant la stratification du risque d'arythmie ventriculaires soutenues et plus spécifiquement celui de la mort subite et des arythmies potentiellement mortelles (tachycardie ventriculaire > 250 bpm, fibrillation ventriculaire) en créant des modèles de prédiction du risque permettant de déterminer le risque individuel de chaque patient.

Résultats : Article 1 - Un total de 407 patients consécutifs référés pour une résonance magnétique cardiaque pour suspicion de CAVD ont été inclus. De ceux-ci, 66 (16%) ont reçu un diagnostic définitif selon le critère de référence établi pour cette étude: le consensus d'un panel d'experts. Globalement, les critères performant bien avec une sensibilité et spécificité à 92%. Cependant, certains critères tels l'ECG haute amplitude (SAECG) et certains critères reliés à l'histoire familiale ne sont pas discriminants. Le retrait de ces critères pourrait réduire le nombre de faux positifs sans pour autant augmenter le nombre de faux négatifs (*net reclassification improvement* de 4,3%, $p=0,019$). De plus, la combinaison des critères électrocardiographiques et de la présence d'arythmies ventriculaires a une sensibilité de 100%, ce qui peut faciliter dans certains cas le dépistage en limitant la nécessité de recourir à l'imagerie. Pour les articles 2 et 3, une base de données incluant des patients avec un diagnostic définitif de CAVD a été assemblée à partir de bases de données provenant de six pays (Canada, États-Unis, Pays-Bas, Suède, Norvège, Suisse). Article 2 - Un total de 528 patients sans histoire antérieure d'arythmies ventriculaires soutenues a été inclus pour développer un modèle de prédiction de risque. De ceux-ci, 146 (27,7%) ont subi un événement arythmique durant un

suivi médian de 4,8 ans. Des huit prédicteurs initialement identifiés (âge inférieur au diagnostic, sexe masculin, syncope cardiaque récente, nombre de dérivations avec des inversions des ondes T, fardeau d'extrasystoles ventriculaires (ESV) en 24h, tachycardie ventriculaire non-soutenue et fractions d'éjection des ventricules gauche et droit), sept ont été retenus dans le modèle, excluant seulement la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Le modèle peut distinguer adéquatement entre les patients avec et sans événement (C-index de 0,77) avec un optimisme minimal (courbe de calibration de 0,93). L'utilisation de cet algorithme permettrait de réduire l'utilisation de défibrillateurs implantables de 20% par rapport à l'algorithme du consensus le plus largement utilisé. Article 3 - Une cohorte de 864 patients incluant à la fois ceux avec et sans histoire antérieure d'arythmie ventriculaire soutenue a été assemblée. Durant un suivi médian de 5,75 ans, 93 patients ont eu un épisode d'arythmie rapide selon la définition préalablement établie. Des huit facteurs de risque cités ci-haut, seulement quatre ont été retenus dans le modèle : l'âge plus jeune au diagnostic, sexe masculin, fardeau d'ESV en 24h et nombre de dérivations avec des inversions des ondes T. Fait à noter, les événements antérieurs ne se sont pas avérés prédicteurs d'arythmies potentiellement mortelles subséquentes. Le modèle peut distinguer adéquatement entre les patients avec et sans événement (C-index de 0,74) et présente un optimisme minimal avec une courbe de calibration de 0,95.

Conclusion : Bien que les critères diagnostiques en vigueur pour la CAVD aient une performance adéquate, ceux-ci peuvent être simplifiés et améliorés par le retrait de certains de ces critères. L'absence de critères électrocardiographiques combinés et d'arythmies ventriculaires peut exclure une CAVD, ce qui peut en simplifier le dépistage. Chez les patients atteints de CAVD, la prédiction du risque et la sélection des patients pour l'implantation d'un défibrillateur peuvent être facilités grâce à deux modèles complémentaires de prédiction du risque permettant de prédire les événements arythmiques soutenus dans le premier et plus spécifiquement les arythmies ventriculaires potentiellement mortelles dans le deuxième. Ces outils sont particulièrement utiles dans une approche de prise de décision partagée.

Mots-clés : cardiopathie génétique, cardiopathie arythmogène du ventricule droit, mort subite, défibrillateur implantable, modèle de prédiction du risque

Abstract

Introduction: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a genetic pathology resulting in a fibro-fatty replacement predominantly affecting the right ventricle. The diagnosis is complex and is based on a set of clinical criteria. Involvement of the right ventricle predominantly results in ventricular arrhythmias which constitutes the most common presentation but can also lead to the most feared consequence: sudden cardiac death. Predicting and preventing this catastrophic outcome are crucial in the management of this disease.

Objectives: This work aims to improve the management of patients with ARVC in two distinct ways. First, by attempting to facilitate the diagnosis by validating the currently used diagnostic criteria. Second by improving risk stratification for sustained ventricular arrhythmias and specifically life-threatening ventricular arrhythmias (LTVA defined as ventricular tachycardia > 250 bpm, ventricular fibrillation, and sudden death) by creating risk prediction models to derive individual risk.

Results: Manuscript 1: a total of 407 patients referred for cardiac magnetic resonance for suspected ARVC were consecutively enrolled. Of these, 66 (16%) received a definitive diagnosis of ARVC by the determined endpoint: the consensus of an expert panel. Overall, the criteria performed well with a sensitivity and specificity of 92%. However, certain criteria such as the signal averaged electrocardiogram (SAECG) and certain criteria related to family history failed to discriminate. Removing these criteria could reduce false positives without increasing false negatives (net reclassification improvement of 4.3%, $P = 0.019$). In addition, the electrocardiographic criteria and the presence of arrhythmia had a sensitivity of 100%, which can facilitate screening in some cases by making imaging optional. For manuscripts 2 and 3, a cohort including patients with a definitive diagnosis of ARVC was assembled from databases in 6 countries (Canada, United States, Netherlands, Sweden, Norway, Switzerland). Manuscript 2: a total of 528 patients with no previous history of sustained ventricular arrhythmias were included to develop a risk prediction model. Of these, 146 (27.7%) had an arrhythmic event during a median follow-up of 4.8 years. Of the eight predictors initially identified (younger age at diagnosis, male sex, recent cardiac syncope, the number of leads with T wave inversions on the ECG, burden of extrasystoles in 24 hours, non-sustained

ventricular tachycardia and left and right ventricular ejection fraction), seven were retained in the model, excluding only left ventricular ejection fraction. The model adequately distinguished between patients with and without an arrhythmic event (C-index of 0.77) with minimal optimism (calibration slope of 0.93). Using this prediction model would reduce the use of defibrillators by 20% compared with the most commonly used consensus based on a risk factor approach. Manuscript 3: a cohort including both patients with and without a prior history of ventricular arrhythmia of 864 patients was assembled. During a follow-up of 5.75 years, 93 patients had an LTVA as defined above. Of the 8 risk factors cited above, only 4 were retained in the model: younger age at diagnosis, male sex, burden of extrasystoles in 24 hours and number of leads with T-wave inversions. Importantly, previous events are not predictive of these subsequent life-threatening arrhythmias. The model adequately distinguished between patients with and without an event (C-index of 0.74) with minimal optimism (calibration slope of 0.95).

Conclusion: Although the current diagnostic criteria for ARVC perform adequately, they can be simplified and improved by removing underperforming individual criteria. The absence of any ECG criteria and ventricular arrhythmias may rule out ARVC, which may simplify screening. In patients with ARVC, risk prediction and patient selection for a defibrillator can be facilitated by two complementary risk prediction models for sustained arrhythmic events or more specifically for LTVA. These tools are particularly useful in a shared decision-making approach for implantable cardioverter defibrillator implantation.

Keywords: genetic heart disease, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, sudden cardiac death, implantable cardioverter defibrillator, risk prediction models.

Table des matières

Résumé	4
Abstract	6
Table des matières	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des sigles et abréviations	15
Remerciements	18
Chapitre 1 – Introduction	20
1.1 Perspective historique	20
1.2 Évolution et confusion des termes pour désigner la CAVD.....	21
1.3 Présentation clinique	23
1.4 Pathophysiologie générale	24
1.4.1 Génétique	24
1.4.2 Anomalies structurelles	25
1.4.3 Explication moléculaire.....	26
1.4.4 Pathogénèse des arythmies ventriculaires	27
1.4.5 Facteurs contributifs dans la pénétrance et l’expression de la CAVD.....	28
1.4.6 Interaction avec d’autres facteurs dans la pathogénèse de la CAVD.....	29
Chapitre 2 – Le diagnostic et ses limites.....	32
2.1 Critères diagnostiques.....	32
2.2 Critères diagnostiques :des limites à aborder.....	38
Chapitre 3 – Prédiction du risque arythmique.....	40
3.1 Risque global arythmique et de mort subite.....	40
3.2 Limites de la littérature antérieure.....	40
3.3 Prédicteurs spécifiques	42
3.4 Prédicteurs spécifiques : mort subite et arythmies instables.....	44
3.5 Stratification du risque arythmique : consensus d’experts et lignes directrices.....	47
Chapitre 4 – Contributions originales.....	48
4.1 Description des articles inclus.....	48
4.2 Méthodologie détaillée.....	52
4.2.1 Amélioration du diagnostic :	52
4.2.2. Stratification du risque : l’avantage d’un modèle de prédiction.....	54
Article 1.....	62
Article 2.....	105
Article 3.....	156
Chapitre 5 – Discussion.....	202
5.1 Approche diagnostique de la CAVD.....	202
5.1.1 Trouvailles majeures.....	202
5.1.2 Validation des critères diagnostiques : limites.....	204
5.1.3 L’amélioration du diagnostic dans le futur.....	205
5.2 Prédiction du risque arythmique en CAVD.....	207
5.2.1 Prédiction de toutes les arythmies ventriculaires soutenues.....	208
5.2.2. Second modèle: “arythmies ventriculaires potentiellement mortelles..	210
5.3 Calculateur de risques : intégration clinique et études subséquentes.....	213
5.4 Une place pour l’amélioration dans la prédiction du risque.....	217

Chapitre 6 – Conclusion.....	220
Bibliographie	222
Appendices.....	238
Curriculum vitae.....	239
Formulaires d'autorisation.....	267

Liste des tableaux

Chapitres 1,2 et 3

- Tableau 1. Critères diagnostiques 2010 de la CAVD
Tableau 2. Prédicteurs d'arythmies ventriculaires soutenues

Chapitre 4, Article 1

- Tableau 3. Table 1: Clinical characteristics.
Tableau 4. Table 2: The Task Force Criteria as a multivariable model predicting ARVC diagnosis.
Tableau 5. Supplementary Table 1. Baseline characteristics
Tableau 6. Supplementary Table 2. Baseline characteristics stratified by referral reason”
Tableau 7. Supplementary Table 3. Baseline characteristics of the 66 ARVC patients stratified by referral reason and mutation status
Tableau 8. Supplementary Table 4. List of pathogenic mutations
Tableau 9. Supplementary Table 5. Performance of the expert panel
Tableau 10. Supplementary table 6A – Overview of false positive cases
Tableau 11. Supplementary table 6B – Overview of false negative cases
Tableau 12. Supplementary Table 7 Probability of ARVC depending on the fulfilled criteria

Chapitre 4, Article 2

- Tableau 13. Table 1 : Baseline Clinical Characteristics
Tableau 14. Table 2: Ventricular Arrhythmia Risk Prediction Model.
Tableau 13. Supplementary Table 1: Included registries and associated hospitals
Tableau 14. Supplementary Table 2: Pre-specified predictors and definitions*
Tableau 15. Supplementary Table 3: Selected and excluded predictors
Tableau 16. Supplementary Table 4: Standard list of definitions for local data collection
Tableau 17. Supplementary Table 5: Baseline characteristics according to registry/country

- Tableau 18. Supplementary Table 6: Sensitivity analyses: RV function using multiple imputation and complete case analysis
- Tableau 19. Supplementary Table 7: Predicted probability of survival for shorter follow-up durations
- Tableau 20. Supplementary Table 8: Calculation of risk of incident sustained ventricular arrhythmia in 3 patients.
- Tableau 21. Supplementary Table 9: Study of different threshold for ICD implantation at 5 years with Kaplan-Meier corrected estimates
- Tableau 22. Supplementary Table 10: Baseline characteristics of patients who underwent programmed ventricular stimulation with positive and negative results at baseline

Chapitre 4, article 3

- Tableau 23. Table 1. Baseline Clinical Characteristics
- Tableau 24. Table 2. Life-threatening Ventricular Arrhythmia (LTVA) Risk Prediction Model
- Tableau 25. Supplementary Table 1: Included registries and associated hospitals
- Tableau 26. Supplementary Table 2: Pre-specified Predictors and Definitions*
- Tableau 27. Supplementary Table 3: Baseline characteristics according to registry/country
- Tableau 28. Supplementary Table 4: Probability of survival for different time duration.
- Tableau 29. Supplementary Table 5: Calculation of risk of incident LTVA in 3 patients along with their calculated risk of sustained ventricular arrhythmia as per the published sustained VA risk model
- Tableau 30. Supplementary Table 6: Baseline characteristics of patients without a prior history of unstable or life-threatening ventricular arrhythmia
- Tableau 31. Supplementary Table 7: LTVA Risk Prediction in patients without prior LTVA or unstable VA
- Tableau 32. Supplementary Table 8: LTVA risk prediction depending on Plakophilin 2 carrier status

Liste des figures

Chapitres 1,2 et 3

- Figure 1. Spectre de la cardiopathie arythmogènes
- Figure 2. Composantes du desmosome
- Figure 3 Implication ventriculaire gauche en CAVD telles que vues en résonnance magnétique cardiaque
- Figure 4. Illustration des poids relatifs de l'exercice et de la génétique
- Figure 5. Évolution phénotypique de la CAVD.
- Figure 6. Explication physiopathologique des différents types d'événement en CAVD
- Figure 7. Consensus d'experts sur l'implantation d'un défibrillateur en CAVD.
- Figure 8. Vérification de la linéarité par les résidus « Martingale »
- Figure 9. Vérification de la proportionnalité par la méthode des Shoenfeld residuals

Chapitre 4, Article 1

- Figure 10. Take Home Figure
- Figure 11. Figure 1: Flowchart of the expert panel protocol.
- Figure 12. Figure 2: Expert panel score vs. clinically observed TFC score.
- Figure 13. Figure 3: Diagnostic performance of individual and composite Task Force Criteria.
- Figure 14. Figure 4: Simplified practical implementation of the TFC.
- Figure 15. Supplementary Figure 1: Flowchart of the expert panel protocol.
- Figure 16. Supplementary Figure 2. Alternative diagnosis and misdiagnosis by 2010 TFC

Chapitre 4, Article 2

- Figure 17. Summary figure
- Figure 18. Figure 1. Cumulative survival free from sustained ventricular arrhythmia
- Figure 19. Figure 2. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 5-year risk of the primary outcome
- Figure 20. Figure 3. Outcomes of patients associated with model-based ICD implantation thresholds.

- Figure 21. Figure 4: Decision curve analysis comparing the clinical utility of our model (red dotted line) to the ITFC algorithm (blue dotted line).
- Figure 22. Supplementary Figure 1
- Figure 23. Supplementary Figure 2

Chapitre 4, Article 3

- Figure 24. Graphical abstract
- Figure 25. Figure 1. Survival free from life-threatening ventricular arrhythmia (LTVA) (panel A) and any sustained ventricular arrhythmia (panel B)
- Figure 26. Figure 2. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 5-year risk of the primary outcome of life-threatening ventricular arrhythmia (LTVA).
- Figure 27. Figure 3. Outcomes of patients associated with model-based implantable cardioverter-defibrillator use thresholds.
- Figure 28. Supplementary figure 1. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 1, 2 and 3 and 5 year risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia. Triangles represent binned Kaplan-Meier estimates with 95% confidence intervals for quintiles of predicted risk
- Figure 29. Supplementary figure 2. Calibration according to Plakophilin 2 carrier status
- Figure 30. Supplementary figure 3. Distribution of the calculated risk of any sustained VA within 5 years in patients with and without LTVA events at 5 years of follow-up

Chapitre 5.

- Figure 31. Représentation du type d'événement dans la cohorte du calculateur de risque pour toute arythmie ventriculaire
- Figure 32. Répartition du type d'événement dans les différents calculateurs de risque publiés pour des cardiopathies génétiques

Liste des sigles et abréviations

Chapitres 1,2,3,5,6

ACC:	American college of Cardiology,
AHA:	American heart association,
ALVC:	Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy
ARVC:	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
ARVD :	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia
BBD :	Bloc de branche droit
BNP :	Brain natriuritic peptide
Bpm :	Battements par minute
CAVD :	Cardiopathie arythmogène du ventricule droit
CAVG :	Cardiopathie arythmogène du ventricule gauche
Cx 43 :	Connexine 43
DES :	Desmin
DSC2 :	Desmocollin 2
DSG2 :	Desmogelin 2
DSP:	Desmoplakine
ECG :	Electrocardiogramme
ESV :	Extrasystoles ventriculaires
FEVD :	Fraction d'éjection du ventricule droit,
FEVG :	Fraction d'éjection du ventricule gauche,
FV :	Fibrillation ventriculaire
FLNC :	Filamine C
GLS:	Global longitudinal strain (<i>strain</i> longitudinal global)
HRS	Heart Rhythm Society
ITFC:	International task force consensus
JUP:	Plakoglobin
JHH:	Johns Hopkins Hospital
LMNA:	Lamine
LP:	Linear predictor

NYHA:	New York Heart association,
OD :	Oreillette droite
PLN :	Phospholamban
PKP2:	Plakophilin 2
PPARy:	Peroxisome associated proliferator-activated receptor y
QALY :	Quality adjusted life years
RBM20:	RNA Binding Motif Protein 20
SAECG :	Signal averaged ECG (ECG haute amplitude)
SCN5A:	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5
TFC :	Task force criteria
TGF-B:	Transforming growth factor beta
TMEM43 :	Trans-membrane protein 43
TNF-a :	Tumour necrosis factor-alpha
TV :	Tachycardie ventriculaire
TVNS :	Tachycardie ventriculaire non soutenue
UMCU :	University Medical Center Utrecht
USD :	United States dollars
VD	Ventricule droit
VG :	Ventricule gauche
YAP	Hippo-Yes associated protein

Chapitre 4

ARVC:	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
DSC2:	Desmocollin 2
DSG2:	Desmogelin 2
DSP:	desmoplakine
ICD:	Implantable cardioverter-defibrillator
JUP	Plakoglobin
LP	Linear predictor
LTVA:	Life-threatening ventricular arrhythmia
LVEF	Left ventricular ejection fraction
PLN	Phospholamban

PKP2	Plakophilin 2
PVC	Premature ventricular complexes
RVEF	Right ventricular ejection fraction
SCA	Sudden cardiac arrest
TFC	Task Force Criteria
SCD	Sudden cardiac death
TWI	T-wave inversion
VA	Ventricular arrhythmia
VT	Ventricular tachycardia
NSVT	Non sustained ventricular tachycardia

Remerciements

À mon cher Julien, pour tout. Pour ton amour, ta générosité, ton soutien, ton aide et tes conseils. Pour tous ces moments où tu m'as aidée à y voir plus clair. Je sais à quel point je suis chanceuse de t'avoir dans les meilleurs moments au fin fond des montagnes mais aussi dans les plus difficile. À deux on est vraiment plus forts!

À Paul, mon mentor depuis maintenant 14 ans (!) Je suis excessivement reconnaissante de tout ce que tu m'as appris au fil de ces années et de toutes ces conversations si intéressantes que nous avons eu pour faire progresser différents projets. Ton soutien, ta gentillesse, tes encouragements et tes conseils toujours judicieux m'ont permis de me construire petit à petit comme chercheuse et surtout à ne pas me décourager.

To Cindy James, who has been central to this work. I have learned so much from your kindness, your scientific integrity and your impressive sense of organisation.

To Hugh Calkins for your expert guidance along the way. I admire and learned from your impressive ability to quickly see the right simple way through complexity.

To Laurens, with whom I could not be prouder to share this work. To all the fun we had spending hours in front of a computer as you were patiently showing me how to program in R and to all our animated discussions about science or anything else. Our complementarity and friendship made these project the best they could possibility be.

A Rafik pour ton support de tous les instants, ta gentillesse et tes conseils toujours d'une grande maturité.

Finalement, ces travaux représentent avant tout un grand travail d'équipe. Dans l'étude des maladies rares, l'union fait la force. Il est non seulement nécessaire de s'allier pour réussir mais c'est aussi extrêmement stimulant de pouvoir discuter et profiter de l'expérience dans le domaine avec des experts partageant la même passion et ayant des perspectives différentes et complémentaires. Ce travail n'aurait pu être réalisé sans leur collaboration, leur contribution

généreuse. Je souhaite remercier de tout cœur nos collègues canadiens (Lena Rivard, Mario Talajic, Andrew Krahn, Brianna Davies), hollandais (Anneline te riele, Peter van Tintelen, Richard Hauer), Suisses (Ardan Saguner, Firat Duru), norvégiens (Kristina Haugaa, Øyvind Lie) et suédois (Anneli Svensson, Pyotr Platonov).

Je souhaite aussi remercier mon équipe d'électrophysiologie de l'Institut de Cardiologie de Montréal (Laurent Macle, Peter Guerra, Mario Talajic, Denis Roy, Bernard Thibault, Paul Khairy, Lena Rivard, Katia Dyrda, Blandine Mondesert, Rafik Tadros, Martin Aguilar et Alexandre Raymond-Paquin). Le support constant de cette deuxième famille m'a permis de compléter ces travaux qui me tiennent à cœur. Je souhaite aussi remercier mon amie et collègue Marie Chaix qui partage la même passion pour le ventricule droit et dont le support, l'amitié et la générosité ont été d'une grande aide.

Chapitre 1 – Introduction

La cardiopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) est une cardiopathie d'origine génétique caractérisée à la fois par une atteinte prédominante du ventricule droit (VD) et des arythmies ventriculaires. Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence oscille entre 1/2000 et 1/5000⁷ avec des disparités régionales importantes : la prévalence la plus élevée rapportée étant dans le nord de l'Italie.⁸ Malgré sa rareté relative, il s'agit d'une cause significative de mort subite en particulier chez les jeunes individus et les athlètes.⁹ Quoique rare, la reconnaissance de cette pathologie est donc particulièrement importante pour éviter de tels événements tragiques.

1.1 Perspective historique

La première description moderne et exhaustive de la CAVD a été publiée dès 1982 par les Drs Fontaine et Marcus¹⁰. À partir d'une série de 24 cas, les auteurs avaient reconnu adéquatement, déjà à cette époque, plusieurs caractéristiques arythmiques, électrocardiographiques, structurelles et histologiques de cette maladie. Un des patients ayant une histoire familiale, l'aspect génétique a été, dès lors, suspecté. Comme c'est souvent le cas pour les premières descriptions de maladies rares, cette cohorte incluait des patients souffrant d'une maladie très avancée, caractérisée par une atteinte structurelle et arythmique sévère. Les troubles de conduction associés, incluant l'onde Epsilon, ont été mieux caractérisés au cours des deux années suivantes.¹¹

Cependant, une première description de cette entité date probablement de bien avant. Au 16^e siècle, Giovanni Maria Lancisi, un anatomiste de Rome célèbre pour ses recherches sur la mort subite, a rapporté dans son livre de 1728, *De motu cordis et aneurysmatibus* (sur le mouvement du cœur et des anévrismes),¹² qu'une famille s'étalant sur quatre générations présentait des palpitations, de l'insuffisance cardiaque, des morts subites et des anévrismes du VD lors d'autopsie. Le cas index de cette famille était un jeune homme. L'arrière-grand-père de celui-ci était mort subitement et la présence d'anévrismes du VD avait été décelée à son autopsie tandis que le grand-père présentait un tableau clair d'insuffisance cardiaque droite avec

dyspnée, œdème des membres inférieurs et distension des veines jugulaires. L'autopsie a révélé chez lui une cardiomégalie. Ainsi, aussi surprenant que cela puisse paraître, il est assez convainquant que la CAVD puisse trouver sa première description aussi précocement dans l'histoire de la médecine.

Plus près de nous, William Osler (1849-1919) mentionnait dans la 6^{ème} édition de son traité *The Principles and Practices of Medicine*¹³ que « la dilatation du ventricule droit peut être un processus aigu ou transitoire après un effort ou peut être chronique, auquel cas il est associé à l'hypertrophie. Cependant, ce n'est pas toujours le cas, il y a un cœur extraordinaire dans le musée de l'Université McGill montrant un cœur avec un amincissement des parois en parchemin avec dilatation des quatre cavités cardiaques. Dans certains endroits de l'oreillette et du ventricule droit, il ne reste que l'épicarde. ». Le spécimen a en effet été trouvé par la pathologiste Maude Abbott (1869-1940) qui était la curatrice du musée et appartenait, selon ses souvenirs, à un homme décédé subitement à l'effort.¹⁴ Il est donc plausible que le spécimen décrit par Osler représente un cas de CAVD.

Au cours des quatre décennies qui se sont écoulées depuis sa description moderne en 1982, notre compréhension de la maladie, de sa physiopathologie, de son origine génétique, de son diagnostic ainsi que de sa prise en charge a significativement évolué.

1.2 Évolution et confusion des termes pour désigner la CAVD

La CAVD fut initialement considérée comme étant une anomalie congénitale caractérisée par une absence de myocarde du VD, semblable à la maladie de Uhl,¹⁵ d'où le terme initial dysplasie. L'évolution des connaissances de cette pathologie a permis de reconnaître qu'il s'agit plutôt d'une anomalie génétiquement déterminée mais progressive au fil du temps, d'où l'adoption du terme cardiopathie en remplacement du terme dysplasie.¹⁶ De nos jours, les termes CAVD (ou *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* : *ARVC* en anglais), DAVD (*arrhythmogenic right ventricular dysplasia* : *ARVD* en anglais) ou parfois C/DAVD (*ARVD/C*) sont utilisés de manière interchangeables et représentent l'entité classique qui se caractérise par une atteinte significative et prédominante du VD et se diagnostique en fonction des critères du Task force criteria (TFC) édités en 2010.¹⁷

Bien que l'atteinte du VD soit prédominante, les méthodes d'imagerie plus modernes dont la résonance magnétique cardiaque (RMC) avec utilisation de contraste (gadolinium) permettent de démontrer que l'atteinte gauche est fréquente.¹⁸ Celle-ci est parfois prédominante notamment avec des variants pathogènes du gène desmosomal desmoplakine (DSP) qui peut donner des formes classiques de CAVD, des formes biventriculaires, mais aussi des formes avec atteinte gauche isolée ne remplissant pas les critères de la CAVD¹⁹. On appelle cette entité cardiopathie arythmogène du ventricule gauche (CAVG) (*arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy :ALVC* en anglais). La CAVG est plus fréquente avec les gènes non desmosomaux associés à la CAVD [phospholamban (PLN), trans-membrane protein 43 (TMEM43), desmin (DES)] mais peut aussi impliquer des gènes qui donnent peu ou pas d'atteinte droite [lamin (LMNA), filamin C (FLNC), RNA Binding Motif Protein 20 (RBM20) et Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5 (SCN5A)]. Afin de couvrir le spectre complet des cardiopathies génétiques caractérisées par une atteinte structurelle et des arythmies prédominantes, le terme « cardiopathie arythmogène » (*arrhythmogenic cardiomyopathy : ACM* en anglais) a été introduit et est de plus en plus utilisé pour désigner cette maladie. Cependant, une définition uniformément acceptée de ce terme fait toujours défaut. Alors que la majorité des experts du domaine le réserve aux cardiopathies d'origine génétique, un groupe d'experts émanant de la Heart Rhythm Society (HRS) en font un terme plus large qui inclut les cardiopathies non génétiques comme la sarcoïdose, la maladie de Chagas et l'amyloïdose.²⁰ Le spectre de la cardiopathie arythmogène et les gènes associés sont illustrés en figure 1. Pour la suite de ce document, l'utilisation de cardiopathie arythmogène fera référence à la définition génétique. Cette thèse présentera plus spécifiquement l'atteinte droite classique désignée CAVD.

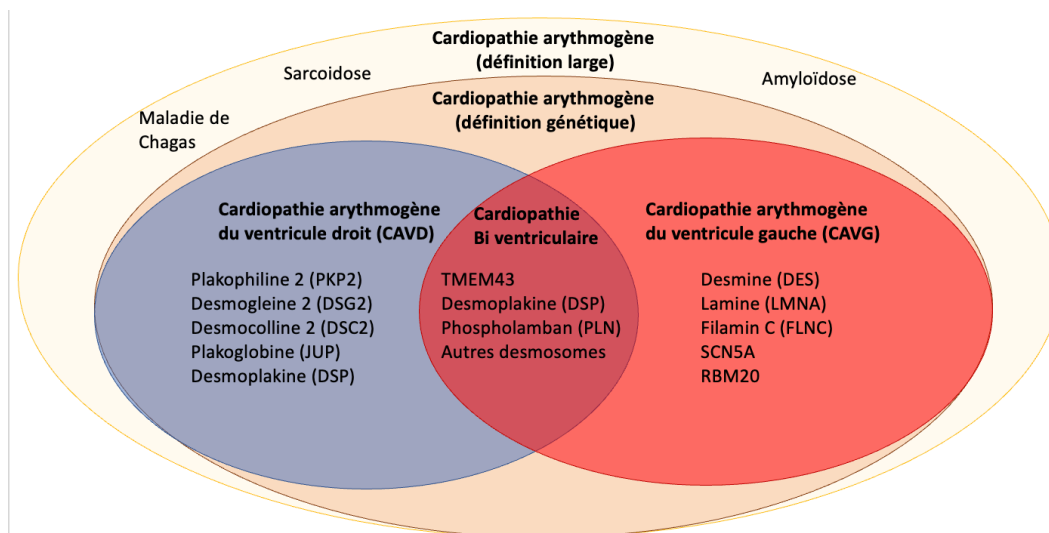


Figure 1. Spectre de la cardiopathie arythmogènes. Entités cliniques et gènes associés aux différentes formes avec une atteinte plus prédominante au niveau du ventricule gauche, droit ou biventriculaire. RBM20 : RNA binding motif protein 20, SCN5A : Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5

1.3 Présentation clinique

Bien qu'elle puisse affecter les enfants à partir de 10-12 ans et les individus beaucoup plus âgés, la CAVD se présente le plus fréquemment entre la deuxième et quatrième décade de vie. Chez les cas index (premier membre d'une famille à consulter) la présentation clinique initiale est plus fréquemment arythmique et elle peut donc se manifester par des palpitations (causées par des tachycardies ventriculaires soutenues ou non ou des extrasystoles nombreuses), la lipothymie, la syncope ou la mort subite (causée par une arythmie ventriculaire instable). Cette dernière peut représenter la première manifestation de la maladie. Dans certaines séries d'autopsies de jeunes sportifs morts subitement, la CAVD compte pour une proportion élevée des cas, atteignant 13-20%.^{9,21} Au fil de l'évolution de la maladie, des symptômes d'insuffisance cardiaque, surtout droite, peuvent survenir et ceux-ci incluent la dyspnée, la fatigue et l'œdème périphérique.²² Plus rarement, des épisodes de myocardites avec douleur thoracique, changement électrocardiographique et hausse des troponines peuvent aussi faire partie de la présentation clinique.²³

1.4 Pathophysiologie générale

La CAVD est une maladie essentiellement d'origine génétique qui affecte, dans ses formes les plus typiques, le desmosome. Le desmosome est la composante cellulaire responsable de l'adhésion des myocytes entre eux. Les différentes composantes du desmosome sont codées par les gènes dont l'altération peut causer la CAVD. L'altération du desmosome entraîne un affaiblissement structurel cardiaque qui se manifeste initialement au niveau de la paroi libre du VD, une région particulièrement sensible au stress mécanique. L'affaiblissement du desmosome est potentialisé par l'exercice.²⁴

1.4.1 Génétique

L'origine génétique de la CAVD a pu être suspectée dès la première description moderne de cette maladie en 1982.¹⁰ Dès 1986, la reconnaissance d'un syndrome cardio-cutané récessif très prévalent sur l'île de Naxos en Grèce, la maladie de Naxos,²⁵ a amené un argument tangible pour supporter cette étiologie. Ce syndrome cardio-cutané associe une kératose palmo-plantaire et des cheveux d'une texture laineuse à une atteinte cardiaque. Ce n'est cependant qu'en 2000 qu'a pu être identifié le gène causant la maladie de Naxos, Plakoglobin (JUP), le premier gène causal identifié pour la CAVD.²⁶ La transmission autosomale récessive associée à la maladie de Naxos est l'exception plutôt que la norme et est associée à une maladie plus sévère alors que le mode de transmission usuel de la CAVD est autosomal dominant. L'état homozygote dans le gène DSP cause aussi un syndrome cardio-cutané nommé maladie de Carvajal.²⁷ Les gènes affectant le desmosome sont les plus souvent en cause dans la CAVD. Un variant causal (pathogène ou probablement pathogène) dans l'un de ces gènes est retrouvé dans 50-60% des cas.²⁸ Ceux-ci incluent Plakophilin 2 (PKP2), de loin le plus commun expliquant près de 50% des cas,² Desmocollin 2 (DSC2), Desmogelin 2 (DSG2), Desmoplakin (DSP) et **Plakoglobin (JUP)**. Leur position dans la structure du desmosome est présentée à la figure 2. D'autres gènes non desmosomaux ont aussi été impliqués comme Desmin (DES), phospholamban (PLN) et transmembrane protein 43 (TMEM43). Au fil du temps, de nombreux autres gènes ont été associés à la CAVD avec des évidences plus ou moins solides. Très récemment, une évaluation complète et minutieuse de l'association gène-maladie en CAVD selon l'approche CLINGEN a été publiée, limitant à ces huit gènes ceux avec une association forte/définitive ou modérée.²⁹ D'autres gènes sont plus largement associés à la CAVG et ne

donnent pas de CAVD isolée. Ces gènes incluent Lamine (LMNA), Filamine C (FLNC) et RNA binding motif protein 20 (RBM20). La figure 1 associe ces différents gènes avec leur atteintes prédominantes.

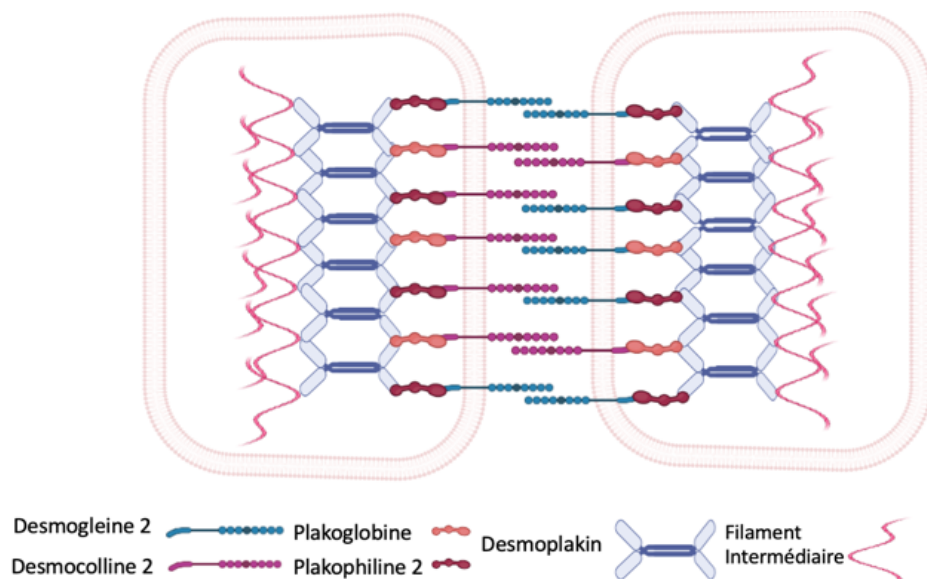


Figure 2. Composantes du desmosome

1.4.2 Anomalies structurelles

Au niveau structurel, la CAVD se caractérise par un remodelage cicatriciel progressif qui s'exprime de façon prépondérante dans les zones myocardiques les plus soumises à la tension de surface, soit au niveau de la paroi libre du VD. Une première description d'un « triangle de dysplasie », désignant les zones les plus souvent affectées, a été rapportée dans la publication initiale de Marcus et Fontaine en 1982 et incluait la base, la chambre de chasse et l'apex du VD.¹⁰ L'évolution de l'imagerie moderne, notamment la RMC avec contraste ainsi que la carte de voltage couplée à une reconnaissance des formes plus précoce, a fait évoluer ce « triangle » en une zone qu'il a été suggéré de déplacer à la chambre de chasse du VD, la région sous tricuspide du VD ainsi que la paroi postéro-latérale du ventricule gauche plutôt que l'apex du VD qui est impliqué plus tardivement.¹⁸

Histologiquement, la CAVD se caractérise par une perte de cardiomyocytes qui cause un amincissement de la paroi ventriculaire¹⁷ et un remplacement fibro-adipeux. Cette infiltration fibro-adipeuse débute typiquement en sous épigardique et moins fréquemment en mid-myocardique pour devenir progressivement trans-murale. Bien que cet aspect histologique soit classique de la CAVD, il peut aussi être retrouvé dans d'autres cardiomyopathies

notamment celles associées à la dystrophie myotonique (maladie de Steinert)³⁰ et l'infarctus du myocarde.³¹

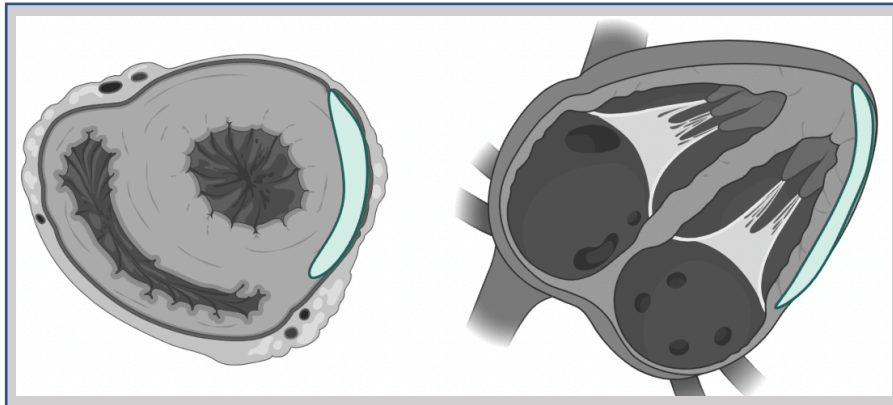


Figure 3. Implication ventriculaire gauche en CAVD telles que vues en résonance magnétique cardiaque. L'atteinte fibro-adipeuse associée à la CAVD se traduit en résonance magnétique cardiaque par le rehaussement tardif du gadolinium et la présence de graisse dans certaines séquences spécifiques. Cette atteinte se retrouve plus fréquemment en sous épigardique avec une prépondérance au niveau de la paroi latérale allant de la base à l'apex(en vert).

1.4.3 Explication moléculaire

La compréhension de la pathogénèse moléculaire de la CAVD, reliant les variants desmosomaux aux conséquences histologiques que sont la perte de myocytes, la fibrose et l'adipogénèse, n'est pas complètement élucidée à ce jour. Les mécanismes pour expliquer la perte de cardiomyocytes incluent une perte d'intégrité du sarcolemme, un dommage inflammatoire et l'apoptose. Connaissant le rôle des desmosomes dans le support mécanique, une contraction myocytaire contre une jonction intercellulaire affaiblie est le mécanisme le plus intuitif qui peut être évoqué. L'examen pathologique en CAVD montre une expression et une localisation anormale des protéines au niveau de la plaque intercalaire et ceci a pu être reproduit dans des modèles de cellules souches [*Human induced pluripotent stem cells* (hiPSC)]. L'examen de ces tissus révèle une perte d'intégrité du sarcolemme, ce qui concorde avec un dommage mécanique. Ceci peut aussi expliquer l'impact de l'exercice, une source de stress mécanique, dans la progression de la maladie.

L'apoptose semble aussi un mécanisme important. L'activation de différentes voies cellulaires conduisant à ce mécanisme a pu être démontré dans des modèles murins de CAVD^{32,33}. Normalement, l'apoptose est considéré comme un mécanisme non inflammatoire. Cependant,

en CAVD, la présence de cellules inflammatoires est démontrée en association aux cellules apoptotiques.^{16,32}

La voie *Transforming growth factor beta* (TGF- β), similairement à d'autres cardiomyopathies, semble directement impliqué dans le remplacement cicatriciel en CAVD.^{34,35} L'infiltration adipeuse est aussi une trouvaille pathologique fréquente de la CAVD. Cette infiltration adipeuse s'explique par une prépondérance d'adipocytes plutôt que de gouttelettes lipidiques. Ces cellules semblent découler de cellules progénitrices mésenchymateuses plutôt que de myocytes selon des données animales, mais sans confirmation dans des études humaines. Les signaux responsables de cette différenciation en adipocytes ne sont pas complètement élucidés mais plusieurs voies de signalisation ont été impliquées (WNT, Hippo-Yes associated protein (YAP) and peroxysome associated proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)).^{36 37}

L'inflammation est aussi une composante de mieux en mieux appréciée de la physiopathologie de la CAVD. Cliniquement, la survenue d'épisodes de myocardite clinique avec élévation des troponines³⁸ est de plus en plus reconnue. Bien que la présence d'infiltrats inflammatoire dans des spécimens pathologiques ait été démontrée depuis longtemps³⁹ ce n'est que plus récemment que la sécrétion directe de cytokines inflammatoires a été démontrée au niveau des myocytes dans un modèle murin.⁴⁰ Ceci laisse donc suspecter un rôle de la signalisation inflammatoire intrinsèque et extrinsèque dans la pathogénèse de la CAVD.

1.4.4 Pathogénèse des arythmies ventriculaires

Les arythmies ventriculaires représentent la présentation clinique la plus fréquente et peuvent mener à la conséquence la plus redoutée de la CAVD, la mort subite. Le mécanisme usuel expliquant la majorité des arythmies ventriculaires en CAVD est un phénomène de réentrée ayant pour substrat la perte de myocyte et la présence de tissus fibro-adipeux décrites ci-haut. Ce mécanisme donne surtout lieu à des tachycardies ventriculaires (TV) monomorphes qui peuvent être relativement bien tolérées dans cette population de patients chez qui la fonction ventriculaire gauche est plus souvent conservée. La prépondérance de ces cicatrices au niveau sous-épicaudique et mid-myocardique explique l'origine usuelle de ces arythmies et le besoin fréquent de recourir à l'approche épicaudique lorsqu'une ablation est nécessaire.

Ce mécanisme implique cependant la présence d'un substrat manifeste. Or, il est reconnu que des arythmies ventriculaires peuvent survenir en CAVD avant le développement d'un substrat arythmique avéré. Ceci est notamment supporté par la présence de variants pathogènes dans des gènes desmosomaux en présence d'une autopsie normale chez des cas de mort subite.^{41,42} La présence d'anomalies à l'étude électrophysiologique a aussi été démontrée comme précédant la présence d'anomalies structurelles visibles dans un modèle humain et murin.⁴³ L'explication de ces arythmies découle probablement des interactions entre le desmosome et d'autres composantes de la plaque intercalaire incluant les connexines qui sont responsable du passage des ions entre les myocytes et le canal Nav 1.5, le canal sodique qui est responsable de la montée rapide du potentiel d'action.⁴⁴⁻⁴⁸ L'altération de ces composantes importantes dans la génération du potentiel d'action et dans la conduction inter-cellulaire pourrait contribuer au substrat arythmique en CAVD.³⁷ Les arythmies causées par cette altération de la plaque intercalaire pourrait potentiellement être plus rapides et instables que les arythmies causées par un phénomène de réentrée lié au substrat structurel.

1.4.5 Facteurs contributifs dans la pénétrance et l'expression de la CAVD

En dépit des différents facteurs mentionnés ci-haut, un aspect important de la CAVD est l'hétérogénéité de sa présentation, notamment caractérisée par une pénétrance (i.e. proportion des porteurs de variants causaux effectivement atteints) incomplète et une expression (i.e. caractérisation clinique de la maladie) variable. L'explication exhaustive pour ces divergences entre les individus ayant hérité de la même prédisposition génétique n'est pas encore complètement élucidée. Le facteur connu le plus important est certainement l'exercice. Le sexe semble aussi contributif et nous pouvons suspecter que d'autres facteurs génétiques soient aussi en cause.

L'association entre l'exercice et le développement de la CAVD a été reconnue très précocement, dès le début des années 80.¹⁰ Si on a d'abord cru que l'exercice agissait seulement comme facteur déclencheur d'arythmies ventriculaire de par l'influence aigue des catécholamines, on comprend maintenant mieux que l'exercice contribue plutôt à l'évolution structurelle et arythmique de la CAVD.⁴⁹

1.4.6 Interaction avec d'autres facteurs dans la pathogénèse de la CAVD

Effets cardiaques de l'exercice

L'explication la plus plausible du lien entre l'exercice et la progression de la maladie est, chez des patients prédisposés par une atteinte desmosomale, l'augmentation de la tension pariétale (*wall stress*). Celle-ci est supérieure au niveau du VD en raison d'une paroi plus mince. L'exercice d'endurance cause aussi un remodelage prédominant au niveau du VD par rapport au VG avec une augmentation des volumes et de la masse plus marquée à ce niveau.^{50 51}

Des changements sont aussi observés de façon prédominante au niveau du VD en phase aiguë de l'exercice incluant une élévation des troponines, du *brain natriuretic peptide* (BNP) et une altération transitoire de la fonction du VD.⁵² L'exercice d'endurance cumulatif peut aussi se traduire par du rehaussement tardif au niveau du septum interventriculaire. Bien que la majorité des activités physiques représentent un mélange d'endurance et de force, les exercices d'endurance semblent avoir un impact beaucoup plus marqué sur le remodelage cardiaque.^{53 54} L'intensité de l'exercice semble aussi plus significative que la durée.⁵⁵

Une augmentation des cytokines inflammatoires IL-12 et *tumour necrosis factor-alpha* (TNF- α) a aussi été détectée post-exercice.⁵⁶ En plus des effets mécaniques mentionnés ci-haut, nous pouvons donc suspecter que l'inflammation liée à l'exercice contribue aussi à la physiopathologie de la CAVD.

L'impact de l'exercice en CAVD : modèles animaux

Si les études humaines prospectives permettent de démontrer les effets de l'exercice chez le sujet sain, des études animales nous renseignent plus spécifiquement sur ces effets en présence de variants desmosomaux. En effet, des modèles murins avec mutation desmosomale soumis à un protocole d'exercice standardisé développent plus de dysfonction ventriculaire droite et d'arythmies ventriculaires que des souris *wild-type*.^{57,58} Ces études animales supportent donc le concept qu'en présence d'une prédisposition génétique secondaire à une atteinte desmosomale, l'exercice contribue à l'expression phénotypique et à la progression de la maladie.

L'exercice chez les patients atteints de CAVD

Chez l'humain, l'association entre l'exercice et la CAVD a été établie dans plusieurs études rétrospectives. L'exercice a clairement été associé : 1- à la pénétrance de la maladie 2- au risque arythmique et 3- à la progression structurelle de la maladie chez les patients atteints de CAVD.^{24,59} Dans une première étude sur 86 patients porteurs de variants desmosomiaux issus de la cohorte de Johns Hopkins,²⁴ les athlètes d'endurance, avec une définition très permissive de 50 heures d'exercice d'endurance annuellement, ont plus de risque d'exprimer le phénotype de CAVD (82% vs. 35%, $p < 0.001$, figure 3) et ont significativement plus d'arythmies ventriculaires et de progression vers l'insuffisance cardiaque.²⁴ Les athlètes atteints de CAVD ont aussi cinq fois plus de risque de décéder subitement que les patients sédentaires atteints.⁶⁰ Une autre étude démontre que les patients atteints de CAVD et les porteurs de mutations desmosomales qui sont plus actifs présentent davantage de dysfonction ventriculaire gauche et droite.⁵⁹ La dose d'exercice est aussi déterminante dans la probabilité de manifester la maladie et dans le risque de développer des arythmies ventriculaires.^{24,61} Finalement, la réduction de l'exercice permet de diminuer la probabilité d'arythmies ventriculaires de 75% à 12% chez les patients atteints de CAVD.^{24,62}

Interactions génotype et exercice

En présence de la prédisposition génétique conférée par une mutation desmosomale, l'exercice favorise donc le développement de la maladie. Dans 40% des cas de CAVD, aucun gène n'est identifiable (*gene elusive*). Il a été démontré que, dans ce cas, la dose d'exercice pour atteindre un phénotype est supérieure à celle nécessaire pour les porteurs de variants desmosomiaux (figure 3).^{63,64} Ce concept de

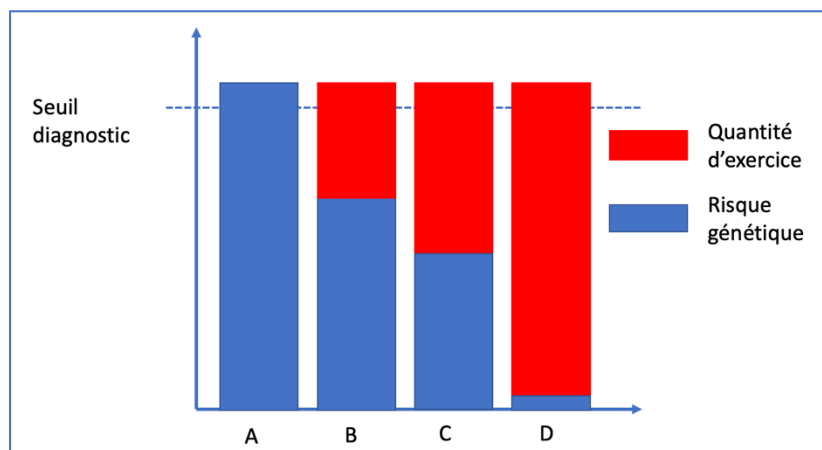


Figure 4 . Illustration des poids relatifs de l'exercice et de la génétique. A : Phénotype seulement attribuable à un variant génétique causal; B et C : contribution variable de la génétique et de l'exercice; D : contribution presque exclusive de l'exercice avec prédisposition génétique minimale

CAVD purement secondaire à une quantité extrême d'exercice a aussi été démontré chez le rat sans prédisposition génétique chez lequel une dose excessive d'exercice peut résulter en l'apparition de fibrose du ventricule droit et une susceptibilité accrue aux arythmies ventriculaires lors de la stimulation ventriculaire programmée.⁶⁵ L'effet de l'exercice diffère aussi probablement en fonction du génotype. Par exemple, la sévérité du phénotype de porteurs de variants dans DSP ne s'est pas révélée affectée par la quantité d'exercice dans la plus grande cohorte de patients publiée à ce jour.²³ Ceci est aussi supporté par l'étude d'un modèle murin de mutation DSP.⁶⁶ Il demeure donc incertain que les effets de l'exercice sur les formes desmosomales de CAVD soient applicables aux autres génotypes non desmosomaux.

Sexe

De plus en plus d'évidences suggèrent un rôle du sexe dans la pénétrance de la CAVD ainsi que dans son évolution clinique. D'abord, les individus de sexe masculin ont une tendance disproportionnée à être le cas index d'une famille. Une fois que la maladie se développe, ceux-ci ont tendance à exhiber une maladie plus sévère, plus précoce et avec plus d'arythmies ventriculaires.² Des niveaux de testostérone supérieurs sont associés de façon indépendante aux événements arythmiques chez les hommes avec CAVD. Il a été démontré que la testostérone favorisait l'apoptose et la lipogénèse sur des cellules souches humaines pluripotentes (hiPSC) dérivées de cardiomyocytes d'un patient avec CAVD associée à un variant dans PKP2. À l'opposé, l'oestradiol atténuait ces effets.⁶⁷

Génétique

L'apport de la génétique complexe a récemment été impliqué dans la variabilité des maladies mendéliennes, notamment les cardiopathies dilatées et hypertrophiques.⁶⁸ Spécifiquement pour la CAVD, ceci n'a pas encore été démontré mais il est fort probable que d'autres facteurs génétiques soient en cause et que l'étude des variations pan-génomiques puisse expliquer une certaine proportion de la variabilité.

Chapitre 2 – Le diagnostic et ses limites

Établir le diagnostic de CAVD est crucial. Connaissant le risque de mort subite potentiellement associé à cette condition, l'établissement d'un diagnostic en temps opportun est le premier pas vers la prévention de cette complication. À l'opposé, l'attribution erronée d'un diagnostic de CAVD peut conduire à l'implantation injustifiée de défibrillateurs, avec les risques que cela représente.

À ce jour, le diagnostic de la CAVD demeure un défi étant donné qu'aucun examen en soi, outre l'examen pathologique d'un cœur explanté suite à un décès ou à une transplantation, ne soit suffisant pour établir le diagnostic.⁶⁹ Afin de pallier à ces limites, des critères diagnostiques ont été établis pour la première fois en 1994⁶⁹ puis révisés en 2010, ce qui constitue la version que nous utilisons actuellement et à laquelle nous référons par *Task force criteria* (TFC) de 2010.¹⁷ Deux principales améliorations ont été apportées entre 1994 et 2010. Premièrement, les critères de 1994 n'incluaient pas de valeurs quantitatives à l'imagerie, ce qui a été rendu possible, entre-temps, par l'amélioration des techniques d'imagerie, notamment la RMC. Deuxièmement, le diagnostic dans un contexte de maladie familiale a été rendu plus sensible par l'ajout du génotype et par le passage à un critère majeur de l'histoire familiale définitive au premier degré. Pour définir ces critères et les valeurs quantitatives à utiliser, une cohorte de 108 patients avec CAVD (National Institutes of Health-supported *Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia*) a été comparée avec une cohorte de patients sains. Les critères majeurs ont été sélectionnés sur la base d'une spécificité de 95%.

2.1 Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques se déclinent en 6 catégories et sont détaillés dans le tableau 1. Globalement, la maladie évolue usuellement d'une atteinte électrique progressive suivie d'une atteinte structurelle tel qu'illustré à la figure 5. Les critères électrocardiographiques et arythmiques sont donc usuellement remplis en premier.⁷⁰

Tableau 1 : Critères diagnostiques 2010 de la CAVD

I Imagerie	
Majeur	<p>Akinésie, dyskinésie/anévrysme zone VD + Echo 2D PLAX CCVD⁷¹ ≥32 mm (≥19 mm/m²) PSAX CCVD⁷¹ ≥36 mm (≥21 mm/m²) FAC ≤33 % Résonnance magnétique cardiaque Volume indexé : ♂≥110 /♀≥100mL/m² ou FEVD ≤40 %</p>
Mineur	<p>Akinésie, dyskinésie/anévrysme zone VD + Écho 2D PLAX RVOT⁷¹ 29 -31 mm (16 -19 mm/m²) ou PSAX RVOT⁷¹ 32 -35 mm (18-21 mm/m²) ou FAC 33-39 % Résonnance magnétique cardiaque Volume indexé : ♂100 -109 100mL/m² ou ♀90 -99 100mL/m² ou FEVD 40-44 %</p>
II Histologie (biopsie)	
Majeur	Myocytes résiduels <60 % avec remplacement fibreux de la paroi libre du VD (+/- remplacement graisseux)
Mineur	Myocytes résiduels 60-75 % avec remplacement fibreux de la paroi libre du VD (+/- remplacement graisseux)
III Anomalies de la dépolarisation	
Majeur	Onde Epsilon
Mineur	<p>Signaux tardifs au SAECG : ≥1/3 des paramètres, en l'absence d'un QRS ≥110 ms sur l'ECG</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée du QRS filtré (fQRS) ≥114 ms - Durée du QRS terminal <40 µV (durée du signal de faible amplitude) ≥38 ms - Voltage <i>Root-mean-square</i> du 40 ms terminal ≤20 µV <p>Activation terminale du QRS ≥55 ms mesurée du nadir de l'onde S jusqu'à la fin du QRS, incluant R', en V₁, V₂, or V₃, en l'absence de BBD</p>
IV Anomalies de la repolarisation	
Majeur	T inversés en V ₁ , V ₂ , et V ₃ chez >14 ans (sans BBD QRS ≥120 ms)
Mineur	<p>T inversés en V₁, V₂ chez >14 ans (sans BBD QRS ≥120 ms)</p> <p>T inversés en V₄, V₅, or V₆ chez >14 ans (sans BBD QRS ≥120 ms)</p> <p>T inversés en V₁, V₂, V₃, and V₄ chez >14 ans en présence d'un BBD</p>
V Arythmies ventriculaires	

Majeur	TV soutenue ou non soutenue de morphologie BBG avec <u>axe supérieur</u>
Mineur	TV soutenue ou non soutenue de morphologie de chambre de chasse du VD : BBG avec <u>axe inférieur</u> >500 ESV/ 24 heures (Holter)
VI Histoire familiale	
Majeur	CAVD confirmée chez un parent du 1 ^{er} degré selon les <i>TFC</i> 2010 CAVD confirmée chez un parent du 1 ^{er} degré pathologiquement (autopsie ou chirurgie) Variant pathogène associée ou probablement associée avec CAVD chez un patient en évaluation
Mineur	Histoire de CAVD chez un parent du 1 ^{er} degré mais pas possible de déterminer si les <i>TFC</i> sont atteints Mort subite (<35 ans) avec CAVD suspectée chez un parent du 1 ^{er} degré CAVD confirmée (pathologiquement/ <i>TFC</i>) chez parent du second degré

Adapté de Marcus et al¹⁷ Légende : BBD : bloc de branche droit, BBG : bloc de branche gauche, CAVD : cardiopathie arythmogène du ventricule droit, CCVD : chambre de chasse du VD, ESV : extrasystoles ventriculaires, FAC : fractional area change, FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit PLAX : parasternal long axe, PSAX : parasternal court axe, TFC : task force criteria, TV : tachycardie ventriculaire, VD : ventricule droit.

Maladie
électrique

Maladie
Électrique +
Structurelle

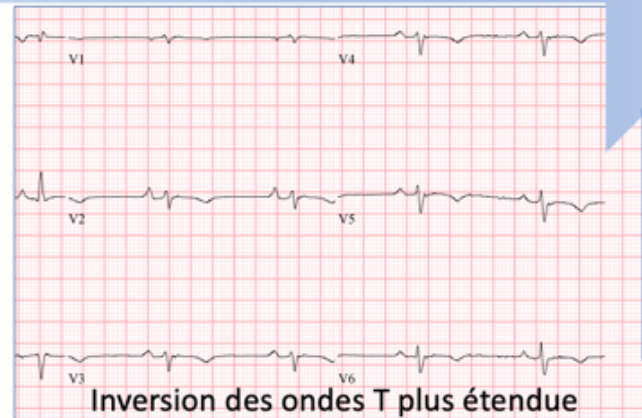
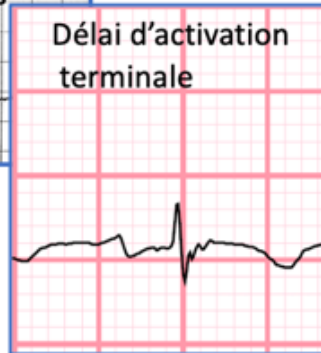
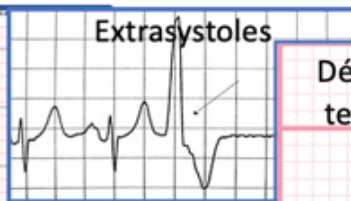
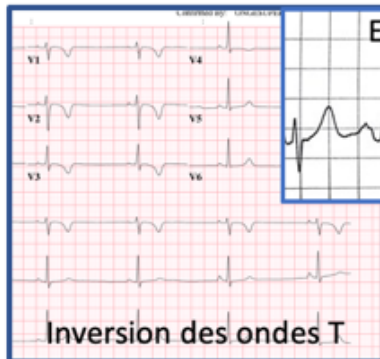
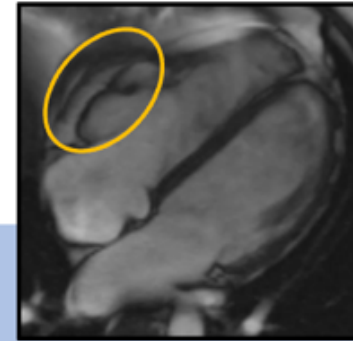


Figure 5. Évolution phénotypique de la CAVD au fil de la progression de la maladie

Structure et fonction

Trois modalités d'imagerie ont été proposées pour le diagnostic de la CAVD, soit l'échographie trans-thoracique, la RMC et l'angiographie du ventricule droit. Les deux premières modalités ont supplanté dans leur utilisation l'angiographie, une méthode invasive qui n'est pratiquement plus utilisée pour cet usage. Les critères d'imagerie sont basés sur un certain degré de dysfonction ou de dilatation ventriculaire droite associée avec la présence d'anomalies régionales de contractilité. Dans l'établissement des critères, le degré de dysfonction ou de dilatation du VD nécessaires pour obtenir un critère majeur a été ajusté pour une spécificité de 95%.

Caractérisation tissulaire

L'infiltration fibro-adipeuse caractérise histologiquement la CAVD. La biopsie à elle seule a une très faible sensibilité étant donné la distribution inégale de la maladie et le fait que les biopsies soient généralement effectuées, par soucis de sécurité, en regard du septum inter-ventriculaire, portion souvent épargnée puisque moins sensible au stress mécanique.

L'usage de cette procédure dans le diagnostic de la CAVD est donc progressivement tombé en désuétude. Cependant, la caractérisation tissulaire par RMC prend de plus en plus d'importance, notamment avec l'usage du rehaussement tardif du gadolinium comme marqueur de fibrose. Sa présence est un signe précoce d'atteinte du ventricule gauche. Ce paramètre semble aussi prometteur dans la prédiction d'arythmies ventriculaires. Il a déjà été associé à l'induction d'arythmies ventriculaires lors de stimulation ventriculaire programmée⁷² ainsi qu'à une cohorte de patients avec un diagnostic possible, probable et définitif de CAVD.⁷³ Similairement à la prédiction du risque en cardiopathie hypertrophique, la standardisation des techniques de mesure et le choix d'un seuil pour cette variable seront certainement nécessaires.⁷⁴

Anomalies de la repolarisation

Encore en 2022, l'électrocardiogramme classique revêt une importance capitale dans le diagnostic de la CAVD. Les anomalies de la repolarisation, soit la présence d'inversion des

ondes T, est particulièrement utile dans le diagnostic. L'inversion des ondes T de V1-V3, donc en regard du VD, constitue le critère majeur. Les critères mineurs moins spécifiques incluent l'inversion des ondes T limitée aux dérivations V1 et V2 et l'inversion des ondes T dans les dérivations précordiales gauches, de V4-V6, ce qui est en général plus évocateur d'une atteinte gauche, notamment chez les patients avec variants causaux dans le gène DSP. L'inversion des ondes T jusqu'à V4 en présence d'un BBD représente un autre critère qui est toutefois très rarement observé et qui fut ajouté aux critères sur la base d'un avis d'expert.

Anomalies de la dépolarisation

La progression de l'infiltration fibro-cicatricielle au niveau du ventricule droit crée un délai de conduction dont trois manifestations font partie des critères diagnostiques. Le signe le plus précoce est un prolongement de la portion terminale du QRS dans les dérivations précordiales droites. Un allongement extrême de cette conduction peut se traduire par une onde Epsilon, soit une déflexion survenant après la fin du QRS dans les dérivation précordiales droites. Finalement, des potentiels tardifs peuvent être observés sur l'électrocardiogramme haute amplitude (SAECG). Alors que le premier de ces trois critères, la prolongation de la partie terminale du QRS, demeure un critère utile, l'onde Epsilon et le SAECG sont plus controversés. Une étude utilisant un panel d'expert a pu mettre en lumière la variabilité interne et externe dans la description de l'onde Epsilon de même que sa faible utilité comme critère diagnostique.⁷⁵ Le SAECG fait aussi l'objet d'une remise en question cliniquement. Une étude a notamment montré que ce paramètre revenait à la normale dans 50% des patients présentant un test initial anormal ce qui est contraire à ce qui est attendu dans une maladie progressive.⁷⁰

Arythmies ventriculaires

La présence d'arythmies ventriculaires représente une caractéristique importante de la CAVD. La présence d'ectopie et de TV soutenue ou non fait donc partie des critères diagnostiques. Une TV avec une morphologie de bloc de branche gauche (BBG) et un axe supérieur constitue le critère majeur étant donné sa plus grande spécificité pour des tachycardies originant du VD et excluant les arythmies de la chambre de chasse, plus communes sur des cœurs sains (TV de la chambre de chasse du VD). Les TV de morphologie de BBG avec un axe inférieur

représentent donc un critère mineur. La présence d'extrasystoles ventriculaires (ESV) avec un seuil de 500 par 24 heures représente un critère mineur. La morphologie de ces ESVs n'a pas été prise en considération étant donné les limitations actuelles des méthodes de monitoring sur 24h (Holter) utilisés.

Histoire familiale et génétique

L'aspect génétique a fait son apparition dans les critères diagnostiques en 2010. Le critère majeur génétique est défini par la présence d'un variant pathogène dans l'un des cinq gènes desmosomiaux ou TMEM43 (excluant donc PLN et DES) mais aussi par la présence d'une histoire familiale de CAVD définitive au premier degré. Il faut reconnaître que ces deux critères n'ont nécessairement pas le même poids. L'état porteur d'un variant pathogène confère une prédisposition avérée. Le fait d'avoir un membre atteint, assumant une maladie à transmission autosomale dominante, confère 50% de risque d'hériter du variant en question. Cette prédisposition est encore moindre dans le cas d'une absence de variant causal chez le cas index où on peut suspecter une maladie oligogénique ou avec une plus grande influence de l'environnement (ex. activité physique extrême). Les critères mineurs incluent soit une histoire moins claire de CAVD dans la famille au premier degré ou une histoire familiale au second degré.

Critères diagnostiques : combinaison des critères

Aucun critère n'étant suffisant, les critères diagnostiques de différentes catégories doivent être combinés pour atteindre un certain degré de certitude diagnostic. Si on considère qu'un critère majeur vaut 2 points et qu'un mineur en vaut 1, 4 points sont nécessaires pour un diagnostic définitif, 3 pour un diagnostic limite et 2 pour un diagnostic possible.

2.2 Critères diagnostiques : des limites à aborder

Ces critères, qui constituent le standard clinique pour le diagnostic de CAVD, se heurtent à plusieurs limites qui ont été à la base de notre travail de validation des critères diagnostiques présenté à l'article #1. Premièrement, le groupe comparatif pour les établir est un groupe de

contrôle sain. Ce groupe n'est donc pas représentatif des patients avec qui doivent être comparés les patients évalués pour une suspicion de CAVD dans la pratique clinique. Ces derniers présentant des caractéristiques communes avec les patients atteints de CAVD, ce choix méthodologique a pour résultat de potentiellement surestimer la valeur diagnostique des critères. Certains critères ont vu leur performance individuelle évaluée dans la littérature subséquente. C'est le cas, notamment, de l'imagerie,⁷⁶ de l'onde Epsilon⁷⁵ et de SAECG.⁷⁷ Cependant, la performance des critères dans leur ensemble n'a jamais été évaluée formellement. Ces limites seront étudiées par notre travail sur la validation des critères diagnostiques dans le manuscrit #1.⁷⁸

Chapitre 3 – Prédiction du risque arythmique

Les arythmies ventriculaires sont non seulement une caractéristique prédominante de la maladie qui en font un aspect important du diagnostic, mais elles sont aussi la principale complication. La mort subite qui peut en découler est manifestement la conséquence la plus crainte de la CAVD. La prévention de cet événement dramatique est au cœur de la prise en charge des patients atteints et des membres de leur famille. Malheureusement, la seule thérapie préventive adéquate est l'implantation d'un défibrillateur, un traitement invasif. Ce défi de la prise en charge ayant été reconnu de longue date, de nombreuses études ont exploré les prédicteurs des arythmies ventriculaires soutenues et de la mort subite dans cette population au cours des trois dernières décennies.

3.1 Risque global arythmique et de mort subite

Le risque d'arythmies ventriculaires soutenues varie d'un très bas risque de 1% dans des cohortes principalement composées de membres de la famille⁷⁹ jusqu'à 10% lorsque les patients ayant déjà un antécédent d'événements arythmiques soutenus antérieurs sont inclus.⁸⁰ Le risque de mort subite est significativement plus bas allant de 0,08%/an dans une cohorte à bas risque incluant une proportion élevée de membres de la famille²⁶ à 2,9%/an dans une cohorte de patients symptomatiques collectée avant que l'usage des défibrillateurs implantables ne soit aussi répandu qu'il ne l'est aujourd'hui.⁸¹

3.2 Limites de la littérature antérieure

La littérature concernant le risque arythmique en CAVD se heurte à diverses limitations qui se doivent d'être soulignées d'entrée de jeu.

Un défi majeur réside en le fait que la CAVD est une maladie relativement rare. Les études sont en général de petite taille et ont donc une puissance statistique limitée pour évaluer la valeur prédictive indépendante de différents paramètres. Les caractéristiques de ces cohortes

tant au niveau de la population que des critères d'évaluation sont aussi hétérogènes. Des différences cruciales entre les populations de ces études existent principalement par l'inclusion de patients au profil différent. Alors que certaines ont inclus seulement des patients avec un diagnostic définitif de CAVD d'autres ont aussi inclus ceux avec un diagnostic limite ou bien des membres de la famille/porteurs de variants desmosomiaux. Différentes études ont inclus des patients basé sur les définitions distinctes des deux éditions des critères diagnostiques de CAVD, soit ceux de 1994 et de 2010. Finalement, des études ont inclus et d'autres exclu des patients ayant une histoire antérieure d'arythmies ventriculaires soutenues (population de prévention primaire ou secondaire).

La grande majorité des études sont aussi rétrospectives et aucune d'entre elles n'est randomisée. En conséquence, bien que toutes ces études évaluent la stratification du risque en CAVD, aucune ne permet d'évaluer prospectivement la valeur du défibrillateur implantable en prévention de la mort subite en prévention primaire ou secondaire comme ceci a été fait dans les populations de cardiopathies ischémiques et non ischémiques.

Finalement, la reconnaissance du risque arythmique en CAVD a mené à l'implantation de défibrillateurs dans la majorité des patients qui sont jugés à risque. En conséquence, la majorité des événements rapportés dans les études, surtout les plus contemporaines, représentent donc des événements arythmiques traités par défibrillateur implantable (stimulation anti-tachycardie ou choc). Le devenir de ces épisodes en l'absence cette thérapie est incertain. Alors que certains de ces événements pourraient s'être amendés spontanément sans l'intervention d'un défibrillateur implantable ou auraient conduit à des visites à l'urgence d'autres pourraient avoir conduit directement à une mort subite. La probabilité relative de ces deux devenirs potentiels en l'absence de thérapie pour les événements traités par défibrillateurs ne peut être établie.

Certaines études ont tenté de remédier aux limites que représente le choix des thérapies par défibrillateur impantable en ciblant les événements avec la plus haute probabilité de mortalité en l'absence de traitement. La définition habituelle de ces événements comprend les arythmies ventriculaires rapide [> 250 bpm ou fibrillation ventriculaire (FV)], la mort subite et la mort subite avortée. Certains auteurs ont aussi inclus la tempête arythmique comme événement potentiellement mortel.⁸²

3.3 Prédicteurs spécifiques

Au cours des trois dernières décennies, plusieurs études, habituellement de taille modeste, ont investigué les facteurs prédicteurs d'arythmies ventriculaires. Les différents facteurs de risque établis au fil du temps ainsi que les références détaillées qui les supportent sont présentés dans le tableau 2.

Afin de procéder à une évaluation plus approfondie de cette littérature, notre groupe a réalisé plusieurs travaux préliminaires dont une première revue de littérature⁸³ et sa mise à jour⁸⁴ ainsi qu'une revue systématique et méta-analyse.⁸⁰ La revue systématique et méta-analyse sur la stratification du risque arythmique en CAVD publiée en 2018 a pu identifier 45 études sur le sujet desquelles seulement 18 avec une analyse de type temps avant l'événement (*time-to-event*) permettant de corriger pour la durée du suivi. Néanmoins, cette revue nous a permis d'identifier les prédicteurs les plus puissants et les plus constants dans la littérature sur laquelle notre travail de prédiction du risque arythmique s'est appuyé. Chez les patients ayant un diagnostic définitif de CAVD, les facteurs dont l'association est indépendante sont le sexe masculin, un âge inférieur, la syncope, les arythmies antérieures soutenues ou non soutenues, la dysfonction ventriculaire droite et le nombre de dérivations avec des inversions des ondes T sur l'ECG. Chez les patients ayant un diagnostic possible ou limite et les porteurs de variants desmosomiaux, cette étude a aussi retenu des prédicteurs additionnels comme l'exercice d'endurance, la possibilité d'induire la TV à la stimulation ventriculaire programmée, les ESVs, la dysfonction ventriculaire gauche, les palpitations et la pré-syncope.

D'abord, le sexe masculin est associé à une plus grande pénétrance de la maladie et à un risque d'arythmies ventriculaires soutenues, mais aussi des arythmies ventriculaires plus rapides. Le rôle des hormones sexuelles, en particulier de la testostérone, pour expliquer cette constatation a été directement évalué chez des patients et s'est avéré un prédicteur indépendant d'arythmies ventriculaires.⁶⁷ L'âge plus jeune au moment du diagnostic a aussi été reconnu comme un facteur de risque arythmique important, témoignant d'une maladie plus agressive se déclarant plus tôt dans la vie.⁸⁵

Le fait d'être le cas index, c'est-à-dire le premier individu affecté au sein d'une famille, a aussi été associé à un taux d'événements plus élevé. Cependant, le risque conféré n'est pas

indépendant d'autres facteurs qui expliquent plus directement le risque arythmique et qui sont plus marqués chez ces patients. Par ailleurs, l'histoire familiale étant un critère majeur pour le diagnostic, le premier membre de la famille atteint doit rencontrer davantage de critères diagnostiques cliniques pour atteindre un diagnostic définitif et ceux-ci sont aussi des facteurs de risque arythmique. De façon surprenante, le génotype ne ressort pas directement comme facteur prédictif mais ceci est probablement relié au manque de puissance puisque les génotypes autres que PKP2 sont plus rares dans les cohortes. Il existe cependant suffisamment de données démontrant que le gène TMEM43, qui a un effet fondateur à Terre-Neuve, Canada, est associé à un taux d'événements excessivement élevé qui justifie, en soi, l'implantation d'un défibrillateur, surtout chez les hommes atteints.⁸⁶ Ces patients ont été bien étudiés dans des cohortes dédiées mais sont usuellement trop peu nombreux dans les cohortes des grandes bases de données américaines et européennes pour y être étudiés spécifiquement. Il existe aussi des données suggérant que les patients porteurs de plusieurs variants concomitants, soit homozygotes ou hétérozygotes composites, présentent une maladie plus sévère.^{26,87,88}

Au niveau des symptômes cliniques, la syncope, dans le cas où elle est présumée être de cause arythmique, est un prédicteur important d'arythmies ventriculaires soutenues. Les événements récents sont particulièrement significatifs par rapport aux événements plus anciens. Le taux annuel d'événements arythmiques soutenus après un épisode syncopal se situe autour de 8-9% selon différentes études et il pourrait s'agir du prédicteur le plus important en l'absence d'événement arythmique soutenu antérieur.⁸⁹ La syncope brutale est suspecte d'un événement arythmique ventriculaire instable s'étant amendé spontanément comme en témoigne ces taux d'événements qui s'apparentent à ceux d'événements arythmiques soutenus antérieurs.

Divers types d'événements arythmiques antérieurs sont aussi prédicteurs d'arythmies subséquentes. Les prédicteurs les plus importants d'arythmies ventriculaires soutenues sont, sans surprise, les événements arythmiques soutenus survenus antérieurement.⁸⁵ Ceci est similaire aux autres conditions cardiaques associées à un risque d'arythmies ventriculaires. Les patients ayant un tel antécédent étant souvent considérés comme ayant d'emblée une indication de défibrillateur implantable, ceux-ci ont donc été exclus d'emblée et de façon appropriée de certaines études de stratification du risque. L'inclusion et l'exclusion de ces patients est une raison importante d'hétérogénéité à travers les différentes études. Les TV non soutenues (TVNS) sont aussi prédictives d'événements soutenus ou traités par défibrillateur. Ces

épisodes témoignent probablement de la présence d'un substrat ventriculaire permettant la survenue de phénomène arythmique de réentrée. Témoignant aussi de ce substrat potentiel, la possibilité d'induire des arythmies ventriculaires soutenues à la stimulation ventriculaire programmée agit aussi comme un prédicteur arythmique.

De façon intéressante le fardeau d'ESV est un prédicteur convainquant d'événements ventriculaires soutenus subséquents en CAVD ce qui est particulier à cette pathologie.⁹⁰

Plusieurs facteurs marquant la progression de la maladie au niveau structurel et électrocardiographique ont été reconnus comme facteurs de risque. Au niveau structurel, les signes de détérioration du ventricule droit comme la dysfonction ventriculaire droite et, à un degré moindre, la dilatation de celui-ci sont reliés aux événements arythmiques. La progression de la maladie est aussi reflétée sur l'ECG où les signes sont souvent plus précoces que sur les examens d'imagerie. L'étendue des inversions des ondes T dans les dérivations précordiales et inférieures d'un ECG 12 dérivations, corrélée à cette progression structurelle, prédit aussi la survenue de ces arythmies.⁸¹

3.4 Prédicteurs spécifiques : mort subite et arythmies instables

On peut se demander si tous les événements arythmiques en CAVD découlent des mêmes mécanismes physiopathologiques. Le mécanisme prédominant des TV soutenues et monomorphes est la réentrée. Cette réentrée dépend de cicatrices avérées, surtout au niveau sous-épique du VD, caractérise la CAVD. Ces arythmies dépendent donc d'un substrat avéré qui peut, entre autres, se refléter sur une altération de la fonction du VD perceptible à l'imagerie.

Cependant, tel que discuté dans la section précédente, il a depuis longtemps été suspecté que d'autres mécanismes puisse être impliqué dans la génération d'arythmies ventriculaires plus instables et plus précoces dans la maladie.²¹ Ceci a été plus récemment suspecté dans des cas de mort subite, où l'autopsie est par ailleurs négative, par la trouvaille de variants causaux dans des gènes desmosomiaux.⁴¹ Ces mécanismes pourraient impliquer des interactions entre le desmosome et d'autres éléments de la plaque intercalaires, incluant le canal sodique et les

jonctions communicantes, expliquant des événements arythmiques avant une maladie visible à l'imagerie.

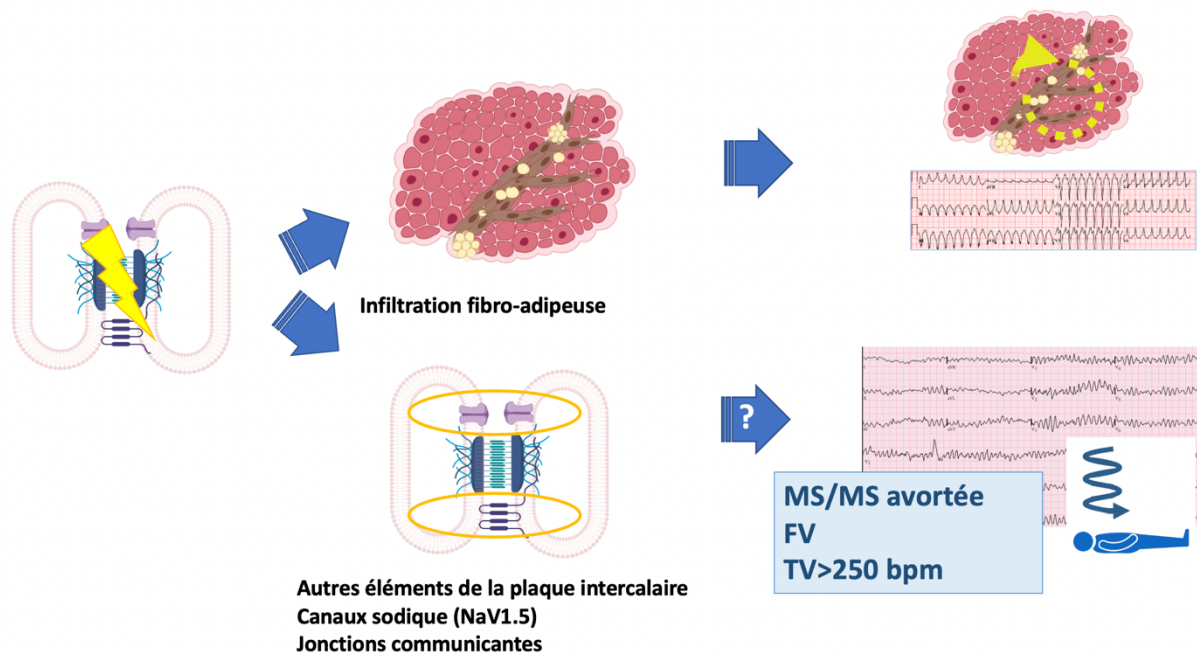


Figure 6. Explication physiopathologique potentielle des différents types d'événement en CAVD. Légende : MS : mort subite, FV : fibrillation ventriculaire, TV : tachycardie ventriculaire.

Les prédicteurs spécifiques des arythmies rapides et de la mort subite sont moins bien étudiés. Cette sous-catégorie d'événements survenant moins fréquemment qu'un critère combinant toutes les arythmies soutenues bénéficie souvent d'une puissance limitée pour établir la valeur indépendante de prédicteurs spécifiques.^{85,91-93} Les prédicteurs identifiés incluent : l'âge inférieur,^{80,91,92} le sexe masculin⁹³ ainsi que le fardeau d'ESVs.⁹⁰ L'association avec les arythmies soutenues antérieures est inconstante dans la littérature.⁶⁰ La fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD) ne s'est pas avérée être un prédicteur de ces événements arythmiques. Les prédicteurs spécifiques de ces événements sont rapportés au tableau 2 dans la seconde colonne.

Tableau 2. Prédicteurs d'arythmies ventriculaires soutenues

Prédicteurs d'arythmies ventriculaires soutenues	Prédiction spécifique de la mort subite/arythmies rapides	Références
Arythmies ventriculaires soutenues :		
Mort subite avortée		85
TV instable		85
Syncope inexplicée	X	2,82,89,94,95
TV soutenue stable ou instable	X	82,85,96
Arythmies ventriculaires non soutenues :		
TV non soutenue		2,89
Fardeau d'ESVs	X	2,97,98
Anomalies structurelles :		
Dysfonction VD		2,94
Dysfonction VG	X	92,99
Facteurs démographiques :		
Cas index	X	82,97
Jeune âge	X	2,82,85
Sexe masculin	X	2,82,100-102
Autres :		
Étendue de l'inversion des ondes T		2,82,89,95,103
Activité physique		24,82,104
Possibilité d'induire de la TV avec SVP		92,102,105
Autres facteurs prometteurs		
Variant causal dans TMEM43 (p.S358L)		106
Fardeau de cicatrice électro-anatomique		107
ECG intra-cardiaques		101,108
Variants multiples		102
Dilatation du VD		94,102
Arythmies atriales		82
Facteurs avec évidences conflictuelles		
Potentiels tardifs sur ECG haute amplitude		109,110
Probablement pas facteur de risque		
Histoire familiale de mort subite < 35 ans		94

Légende : ESV : extrasystoles ventriculaires, SVP : stimulation ventriculaire programmée, TV : tachycardie ventriculaire, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche.

3.5 Stratification du risque arythmique : consensus d'experts et lignes directrices

La question de la stratification du risque arythmique et la décision qui en découle d'implanter ou non un défibrillateur a fait l'objet de plusieurs consensus d'experts dans les 6 dernières années. Une comparaison de ces différents algorithmes de recommandations est présentée à la figure 6. Toutes ces recommandations s'entendent sur l'indication (Classe I) d'implantation en prévention secondaire d'arrêt cardiaque et en présence de dysfonction ventriculaire gauche sévères. La présence de TV soutenue, la dysfonction ventriculaire droite et la syncope sont aussi des facteurs retenus de façon récurrente.

Ces algorithmes offrent une approche basée sur des facteurs de risque qui présente d'importantes limites. Premièrement, ils se limitent à l'utilisation d'un facteur à la fois, sans possibilité de les combiner. Ils assument aussi un poids similaire à tous les facteurs de risque regroupés dans la même classe d'indication. De plus, ils ne rendent pas possible l'utilisation de variables non dichotomiques. Finalement, ces différents algorithmes découlent d'opinions d'experts qui appuient leurs impressions sur une littérature marquée par les limitations mentionnées ci-haut.

Niveau de recommandation Pour défibrillateur	ITFC 2015	AHA/ACC/HRS 2017	HRS 2019
I	Arrêt Cardiaque TV soutenue FEVG ou FEVD < 35%	Arrêt Cardiaque TV soutenue FEVG ou FEVD < 35%	Arrêt Cardiaque TV soutenue Instable FEVG < 35% + NYHA II-III
IIa	Syncope Cardiaque TV non soutenue FEVD<40% FEVG<45%	Syncope cardiaque	TV soutenue stable Syncope cardiaque FEVG < 35% + NYHA I Facteurs de risque multiples† 3 majeur 2 majeur+2 Mineur 1 majeur + 4 mineur
IIb	Autres facteurs de risque mineurs*		Facteurs de risque multiples † 2 majeur 1 majeur + 2 mineur 4 mineur

Figure 7. Consensus d'experts sur l'implantation d'un défibrillateur en CAVD.

ITFC 2015 facteurs de risque Mineurs: Dilatation du VD ou de l'OD, âge plus jeune, sexe masculin, hétérozygotie composite, cas index, TV inductible, cicatrice électroanatomique/électrogrammes fragmentés à la carte de voltage endocardique, inversion des ondes T dans plus de 3 précordiales, fragmentation des QRS, Ratio de l'amplitude des QRS V1-3/V1-6 <0.48 † HRS 2019 Majeur: TV non soutenues, TV inductible à la stimulation ventriculaire programmée, FEVG 35-49%. Mineur: sexe masculin, >1000 ESVs/24h, FEVD < 40%, cas index, variant desmosomaux multiples.

Légende: ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, HRS: Heart Rhythm Society, ESV: extrasystoles ventriculaires, FEVD : Fraction d'éjection du ventricule droit, FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche, ITFC : International Task Force Consensus, NYHA : New York Heart association, OD : oreillette droite, TV: Tachycardie ventriculaire.

Chapitre 4 – Contributions originales

Tel que décrit dans les trois chapitres précédents, la prise en charge de la CAVD se bute à deux défis majeurs. Premièrement le diagnostic de cette condition est difficile et complexe en l'absence d'étalon d'or unique. Deuxièmement, une fois le diagnostic établi, la stratification du risque et la prise de décision concernant l'utilisation du défibrillateur implantable est difficile. Dans les 2 cas, la littérature se heurte à des limitations importantes que ce travail tentera de préciser.

Ces deux défis principaux ont été étudiés dans le cadre de trois articles. Alors que le premier s'intéresse au diagnostic, les deuxième et troisième manuscrits abordent la stratification du risque arythmique.

4.1 Description des articles inclus

Article 1: *Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation*

Article publié dans Europace en 2020 ⁷⁸

Résumé :

Objectif : L'établissement du diagnostic de la CAVD est à la fois complexe et crucial pour éviter à la fois les morts subites et l'implantation de défibrillateurs inutiles. L'objectif de cette étude est de valider la performance des critères diagnostiques publiés.

Méthodes et résultats : Des patients consécutifs référés pour une RMC en raison d'une suspicion de CAVD au Johns Hopkins Hospital (JHH) ainsi qu'à l'University Medical Center d'Utrecht (UMCU) ont été inclus. Le standard de référence utilisé pour l'évaluation des critères est l'établissement du diagnostic par le consensus d'un groupe de trois experts. Des 407 patients inclus, 66 (16%) ont reçu un diagnostic de CAVD par le panel d'experts. Par l'utilisation des critères diagnostique, 7/66 (11%) étaient des faux négatifs et 10/69 (14%) des faux positifs. Les critères diagnostiques ont bien performé globalement avec une sensibilité et une spécificité de 92%. Cependant, le SAECG et plusieurs critères liés à l'histoire familiale ne se sont pas avérés discriminants. Le fait d'éliminer ces critères réduirait les faux positifs sans toutefois augmenter les faux négatifs (*net reclassification improvement* de 4,3%, $p=0,019$).

Finally, all patients who received a diagnosis of CAVD by the panel of experts met at least one electrocardiographic or arrhythmic criterion, which gives a sensitivity of 100% to the fact of having one of these criteria.

Conclusion : Bien qu'ils performant globalement adéquatement, les critères bénéficieraient d'être simplifiés par l'élimination de critères non discriminants. La CAVD peut être exclue chez les patients ne présentant aucun critère électrocardiographique ou arythmique ce qui peut potentiellement faciliter le diagnostic.

Contribution détaillée : Pour cet article, j'ai participé à la collecte de données, au panel d'expert permettant de classer les patients, à la rédaction du manuscrit, des tableaux et des figures et aux corrections subséquentes.

Article 2 : *A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*

Article publié dans European Heart Journal en 2019² avec correction publiée dans European Heart Journal en Avril 2022.¹¹¹ L'article présenté dans cette thèse est la version corrigée.

Résumé :

Objectif : La CAVD se caractérise par des arythmies ventriculaires et un risque de mort subite. Pour faciliter la prédiction de ces événements, l'objectif de cette étude est d'établir un modèle de prédiction des arythmies ventriculaires soutenues et de la mort subite.

Méthodes et résultats : À partir de six pays participants en Europe et en Amérique du Nord, 528 patients avec un diagnostic définitif de CAVD selon les critères diagnostiques de 2010 et sans histoire antérieure d'arythmies ventriculaires ont été inclus. Sur un suivi médian de 4,83 ans, 146 (28%) patients ont eu un événement ventriculaire soutenu. Un modèle de prédiction estimant le risque annuel d'événement arythmique a été développé utilisant la régression de Cox et validé à l'interne en utilisant la méthode du *bootstrapping*. Des huit prédicteurs initialement identifiés (âge inférieur, sexe masculin, syncope récente, TVNS, nombre d'ESV en 24h, nombre de dérivations avec des inversions des ondes T, FEVG et FEVD), seule la FEVG n'est pas demeurée dans le modèle. Le modèle permet de distinguer adéquatement entre les patients avec et sans événement (*C-statistic* corrigée pour l'optimisme de 0,77 (IC 95% 0,73-0,81) et avec un sur-optimisme minimal (pente de calibration de 0,93 (IC 95% 0,92-0,95)). En utilisant une analyse par courbe de décision (*decision curve analysis*), le modèle performe mieux que l'algorithme de décision clinique publié le plus utilisé et permet, par rapport à celui-

ci, de diminuer de 20% le nombre de défibrillateurs implantés pour un niveau de protection similaire.

Conclusion : Dans la plus grande cohorte à ce jour de patients avec CAVD définitive, un calculateur de risque arythmique utilisant des paramètres facilement accessibles cliniquement permet d'estimer le risque individuel et donc de contribuer à guider la décision clinique concernant l'implantation d'un défibrillateur.

Contribution détaillée : Pour cet article, j'ai rédigé le protocole et le formulaire de collecte de données. J'ai réalisé une partie de la collecte de données. J'ai regroupé les données des six sources différentes en une base de données unique. J'ai planifié et participé directement aux analyses statistiques. J'ai rédigé les premières versions de l'article et ai effectué les modifications subséquentes.

Correction :

En travaillant avec les données ayant servi à cette étude, nous avons trouvé une erreur dans la formule du calculateur de risque.

Spécifiquement, le calcul de la *baseline survival probability* ($S_0(t)$) est légèrement erronée en raison d'une erreur de codage. Le ($S_0(t)$) est une constante utilisée pour dériver un risque absolu à partir d'un modèle de Cox pour une certaine durée [$P(\text{VA at time } t) = 1 - S_0(t)^{\exp(\beta I)}$]. Le $S_0(t)$ pour une prédiction de 5 ans devrait être **0.8396** plutôt que le chiffre publié de 0.8008. Cette erreur de calcul affecte les prédictions individuelles causant une translation supérieure du risque calculé qui est plus marquée chez les patients à plus haut risque que chez les patients avec un risque faible à modéré. Fait important à noter, ni le modèle lui-même incluant ses variables et coefficients ni sa performance exprimée par la discrimination ou la pente de calibration ne sont affectés par cette erreur. Le calculateur de risque en ligne (ARVCrisk.com) a été corrigé en conséquence suite à l'acceptation de cette modification par le European Heart Journal et une correction y a été publiée en avril 2022.¹¹¹

Article 3 : *Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*

Article publié dans *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2021.³ Une correction a été soumise au journal en Avril 2022. L'article inclus est la version corrigée.

Résumé :

Objectifs : Le fait de prédire toutes les arythmies ventriculaires soutenues, incluant celles traitées par défibrillateur tel que présenté dans le manuscrit précédent peut mener à une surestimation du risque réel sous-jacent de mort subite. Nous avons donc ciblé spécifiquement les événements arythmiques les plus susceptibles d'être mortels comme critère substitut ciblant ainsi mieux le risque de mort subite sous-jacent dans cette étude.

Méthode et résultats : À partir de 15 centres en Amérique du Nord et en Europe, une cohorte de 864 patients avec un diagnostic définitif de CAVD et avec ou sans une histoire antérieure d'arythmies ventriculaires soutenues a été assemblée. Nous avons évalué l'association entre les mêmes huit prédicteurs pré-spécifiés dans l'étude précédente et les arythmies potentiellement mortelles, définies comme la mort subite avérée ou avortée, les arythmies soutenues ou traitées par défibrillateur incluant la TV >250 bpm ou la FV. Durant un suivi de 5,75 ans, 93 (10,8%) patients ont une arythmie potentiellement mortelle. Un modèle de prédiction estimant le risque annuel de ces événements a été développé utilisant la régression de Cox et validé à l'interne utilisant la méthode du *bootstrapping*. Des huit facteurs pré-identifiés, seulement quatre sont demeurés dans le modèle (l'âge inférieur, le sexe masculin, les ESV et le nombre de dérivation avec inversion des ondes T). Fait à noter les événements arythmiques soutenus antérieurs ne se sont pas avérés prédicteurs d'arythmies potentiellement mortelles ($p=0,850$). Un modèle incluant ces quatre prédicteurs a une discrimination adéquate (C-index de 0,74 (IC 95% 0,69-0,80) et un sur-optimisme minimal avec une courbe de calibration de 0,95 (IC 95%, 0,94-0,98).

Conclusion : Les événements potentiellement mortels peuvent être prédits par un modèle de prédiction simple comprenant 4 prédicteurs. Les arythmies soutenues antérieures et les anomalies structurelles ne sont pas prédictives d'arythmies potentiellement mortelles.

Contribution détaillée : Pour cet article, j'ai rédigé le protocole et le formulaire de collecte de données. J'ai réalisé une partie de la collecte de données. J'ai regroupé les données des six différentes sources en une base de données unique. J'ai planifié et participé directement aux analyses statistiques. J'ai rédigé les premières versions de l'article et ai effectué les modifications subséquentes.

Correction :

Similairement à l'article précédent, nous avons trouvé une erreur de codage similaire affectant la probability de survie à la base (*baseline survival probability*)($S_0(t)$) dans la formule de calcul du risque [$P(\text{VA at time } t) = 1 - S_0(t)^{\exp(P)}$]. Le $S_0(t)$ pour une prédiction de 5 ans devrait être **0.944** plutôt que le chiffre initialement publié de 0.927. Cette erreur de calcul affecte les prédictions individuelles causant une translation supérieure du risque calculé qui est plus marqué chez les patients à plus haut risque que chez les patients avec un risque faible à modéré. Similairement au calculateur précédent, ni le modèle lui-même incluant ses variables et coefficients ni sa performance exprimée par la discrimination ou la pente de calibration ne sont affectés par cette erreur. Cette correction a été soumise à *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* et le calculateur de risque en ligne (ARVCrisk.com) a été corrigé en conséquence.

4.2 Méthodologie détaillée

4.2.1 Amélioration du diagnostic : *Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria : clinical performance and simplified practical implementation*

Tel que mentionné ci-haut, en l'absence d'un étalon d'or unique, le diagnostic de la CAVD repose sur des critères diagnostiques qui doivent être combinés entre eux pour obtenir un diagnostic définitif. Cette définition est uniforme et permet de guider à la fois la pratique clinique et la recherche sur le sujet en établissant des critères reproductibles pour l'inclusion des patients. Elle comporte toutefois quelques limites qu'il faut mentionner. Premièrement, cette approche est complexe et requiert de nombreux examens diagnostiques. Deuxièmement, ces critères sont basés sur une population de cas sévèrement atteints comparés à des contrôles sains, ce qui amplifie possiblement leur performance dans un contexte de pratique clinique réelle. Dans la pratique clinique, la population qu'il faut différencier des patients atteints est usuellement référée pour suspicion de CAVD et possède donc plus de caractéristiques communes avec les patients atteints. Finalement, alors que certains critères individuels ont été évalués séparément dans diverses études, les critères diagnostiques n'ont pas été évalués globalement dans une population distincte et représentative.

L'objectif de cette étude est donc d'effectuer une validation indépendante des critères diagnostiques dans une population représentative, soit une population référée pour suspicion de CAVD, à la fois au niveau individuel et de façon combinée.

Méthode générale

Cette étude a été effectuée sur des patients référés pour une RMC dans l'objectif d'évaluer la possibilité d'un diagnostic de CAVD. Afin de valider les critères diagnostiques, l'étape cruciale est d'établir un standard de référence. En l'absence d'un test unique fiable (étalon d'or), une méthode alternative doit être employée pour déterminer de la présence ou de l'absence d'un diagnostic de CAVD. Dans ce contexte, l'approche recommandée repose sur la création d'un panel d'experts.^{112,113} Le consensus de ce panel d'expert sera reconnu comme la référence permettant d'évaluer l'approche diagnostique par les critères.

Approche par consensus d'experts

Dans le cadre d'un consensus d'experts, plusieurs experts doivent déterminer la présence ou l'absence de la maladie d'intérêt (ici, la CAVD) chez chaque patient en se basant sur une multitude de sources d'information. Cette méthode présente plusieurs avantages. Premièrement, elle représente un reflet assez fidèle de l'évaluation clinique et, conséquemment, est généralisable à la pratique clinique. D'autres avantages incluent la flexibilité dans le diagnostic de conditions dont la définition est moins précise ainsi que la classification non binaire de ces conditions (i.e. les experts déterminent leur niveau de certitude selon une échelle de mesure).

Les désavantages de cette approche incluent premièrement une potentielle grande variabilité inter et intra-individuelle. Celle-ci étant mesurable, elle doit être rapportée afin de valider la méthode de consensus d'experts. Par ailleurs, cette approche peut être subjective. Si l'utilisation du test qui doit être évalué fait partie de l'évaluation des experts, ceci peut amener à un biais d'incorporation ou le test en question risque d'être surestimé. Dans le cas actuel, étant donné que ce qui est évalué est l'ensemble de plusieurs tests, ceci est moins susceptible de causer problème.¹¹⁴ Le processus est aussi considéré comme étant relativement laborieux, en requérant une évaluation individuelle et l'obtention de consensus en cas de divergence.

Finalement, il est possible qu'un membre plus dominant ou plus sénior sur un panel puisse exercer une influence disproportionnée sur la décision finale. Ce type d'approche a été utilisée, par exemple, pour déterminer la valeur incrémentielle du BNP dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque.¹¹⁵ Comme la CAVD, l'insuffisance cardiaque représente un diagnostic clinique intégrant plusieurs paramètres.

Pour cette étude, les experts sélectionnés, deux pour Hopkins et deux pour Utrecht, avec une troisième personne couvrant les deux hôpitaux ont eu accès à toutes les données cliniques pertinentes des patients au moment du diagnostic (histoire clinique, RMC relue par des radiologistes experts en CAVD, Holter, ECG...) présentées de manière standardisée sous forme de feuillets contenant toutes les informations nécessaires. Les experts devaient classifier leur degré de certitude diagnostique de 1 à 5, allant d'absence de CAVD à CAVD certaine. Les cas de discordance ou ceux où le diagnostic demeurerait incertain (niveau de certitude 3) ont pu être résolus en session plénière. Des mesures de concordance intra et inter-observateur ont pu être prises (Cohen's Kappa Statistic) en comparant les lectures de différents observateurs et du même observateur plusieurs mois après la première lecture. Heureusement, aucun membre du panel ne s'est avéré dominant et le consensus a été facile à établir dans les cas où les avis initiaux étaient non concluants. Dans la grande majorité des cas, la rencontre d'experts a servi à résoudre des cas où la probabilité était intermédiaire pour tous (une moyenne de 2.5-3.5) plutôt que des divergences significatives.

4.2.2. Stratification du risque : l'avantage d'un modèle de prédiction

- *A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*
- *Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*

Tel que mentionné précédemment, la littérature entourant la stratification du risque arythmique en CAVD se heurte à différentes limites car elle est majoritairement composée de petites études qui ne disposent pas de la puissance nécessaire pour évaluer des prédicteurs individuellement et qui regroupent des populations hétérogènes. Conséquemment, les différents consensus d'experts et lignes directrices qui en découlent sont soumis à ces limites en plus de ne pas être prospectivement validés.^{20,116,117} Il n'existe aucun algorithme uniformément accepté pour

établir l'indication de défibrillateur implantable chez ces patients. L'objectif de ce travail de recherche est donc d'améliorer la prédiction du risque arythmique en CAVD en fournissant une évaluation du risque individualisée. Pour ce faire, l'approche la plus appropriée est la création de modèles de prédiction du risque. Cette approche permet une amélioration de la prédiction du risque individuel en permettant d'intégrer divers prédicteurs en considérant leurs poids relatifs et leurs interactions ainsi que l'utilisation judicieuse de variables continues (comme l'âge, la fonction ventriculaire droite ou le nombre d'ESV).

Cet objectif se détaille en deux sous-objectifs soient : 1- la prédiction de la survenue de toutes les arythmies ventriculaires soutenues et 2- la prédiction de la survenue des arythmies ventriculaires soutenues les plus potentiellement mortelles.

Pour notre premier modèle rapporté dans le manuscrit #2, nous avons choisi de prédire le risque de toute arythmie ventriculaire soutenue, incluant les arythmies traitées par défibrillateur. Ceci est conforme à la majorité de la littérature en CAVD mais surestime de façon importante le risque sous-jacent de mort subite. Pour notre second modèle rapporté dans le manuscrit #3, nous avons donc choisi de prédire plus spécifiquement les arythmies ventriculaires les plus sévères soit la mort subite, la FV et la TV à plus de 250 bpm. Ce critère d'évaluation se voulant un substitut plus fidèle au risque sous-jacent de mort subite.

On peut se demander pour quelle raison le seuil de 250 bpm a été sélectionné pour les événements rapides. Ce choix a été pré-spécifié pour trois raisons. Premièrement, il représente le seuil usuel pour définir la zone de FV dans plusieurs études récentes au sujet des défibrillateurs implantables comme dans Painfree Rx I¹¹⁸ et II,¹¹⁹ Madit CRT,¹²⁰ RIT,¹²¹ EMPIRIC¹²² et PREPARE.¹²³ Deuxièmement, le seuil de TV à plus 250 bpm est utilisé couramment en clinique, par exemple en programmation de défibrillateur. Finalement, la littérature antérieure de CAVD utilise communément ce seuil.

Il existe deux raisons pour aborder séparément les événement arythmiques soutenus totaux et la sous-sélection des événements les plus à risque de mortalité. Tout d'abord, alors que la prédiction de tous les événement permet de ne manquer aucun événements arythmiques soutenu, le fait de se restreindre aux événements les plus rapides permet de cibler plus spécifiquement la mort subite. La plupart des médecins traitant les patients atteints de CAVD

s'entendent sur le fait que les événements arythmiques ventriculaires soutenus représentent des événements significatifs qui justifient habituellement d'emblée l'implantation d'un défibrillateur. Cependant, dans l'ère actuelle où le risque lié à la CAVD est bien reconnu, une proportion significative de patients reçoivent des défibrillateurs tôt dans l'évolution de la maladie et une proportion significative des événements soutenus représentent donc des thérapies appropriées par défibrillateur implantable. Or, certains événements arythmiques traités par défibrillateur implantable pourraient s'être amendés spontanément sans thérapie alors que dans d'autres cas, ils pourraient avoir causé une mort subite. Il n'est pas possible d'établir avec certitude la correspondance directe entre les événements traités par défibrillateur et le nombre de morts subites prévenues. Finalement, tel que discuté au chapitre 3, on peut se demander si tous les événements arythmiques en CAVD découlent des mêmes mécanismes physiopathologiques. Si on assume la possibilité que certaines arythmies plus rapides et instables aient des mécanismes sous-jacents différents, ces événements pourraient avoir des prédicteurs distincts qu'il serait approprié de déterminer spécifiquement.

La prochaine section s'attardera à la méthode utilisée pour le développement de modèles de prédiction du risque arythmique permettant d'obtenir un risque individualisé, ce qui présente la substance de deux des travaux originaux présentés. Cette méthode s'applique similairement aux manuscrits #2 et #3.

Modèles de prédiction de risque : méthode

Pour effectuer le développement, la validation interne et l'évaluation des performances d'un modèle prédictif, nous avons suivi l'approche suggérée par Ewout Steyerberg^{124,125} qui se détaille dans les neuf étapes listées ci-bas.

1-Définition du problème et inspection des données

Le choix des prédicteurs

Ce choix a été basé sur la littérature antérieure détaillée ci-haut incluant une revue systématique et méta-analyse,⁸⁰ un consensus d'experts sur le traitement de la CAVD¹¹⁶ ainsi qu'une évaluation récente des différents modèles de stratification par notre groupe.⁹⁰ L'expérience

clinique et des études^{90,91} plus récentes se sont aussi avérées importantes dans le choix de considérer le fardeau d'ESV, un prédicteur globalement moins bien étudié antérieurement.

La sélection des patients.

Deux choix importants ont dû être fait. Premièrement nous avons choisi d'inclure seulement les patients rencontrant les critères définitifs de CAVD. Ceci permet de regrouper une population plus homogène et moins à risque d'inclure des maladies pouvant mimer la CAVD. Deuxièmement, nous avons dû choisir de sélectionner ou non les patients ayant une histoire antérieure d'arythmie soutenue au moment du diagnostic.

Pour le premier modèle (toute arythmie ventriculaire soutenue), nous avons inclus seulement les patients sans histoire antérieure d'arythmies ventriculaires, ce que nous nommons la prévention primaire. Le risque d'arythmies ventriculaires soutenues que nous désirions prédire étant en soi suffisant pour avoir déjà justifié un défibrillateur, l'inclusion de ces patients n'était pas directement pertinente. De plus, un antécédent d'arythmie ventriculaire soutenue étant un des prédicteurs les plus puissants pour la survenue d'arythmies subséquentes, l'inclusion de ce prédicteur dans le modèle aurait certainement affecté le poids des autres prédicteurs potentiels du modèle.

Pour le second modèle, les patients ayant un antécédent d'arythmie ventriculaire soutenue ont été inclus. Cet antécédent ne s'est pas avéré un prédicteur des événement potentiellement mortels subséquents. Leur inclusion nous a permis d'avoir la puissance suffisante pour prédire spécifiquement ces événements.

Afin d'obtenir une cohorte d'une taille adéquate pour nous permettre de déterminer la valeur indépendante des prédicteurs présélectionnés (8), nous avons recruté des patients provenant de six pays en Europe et en Amérique du Nord.

Inspection des données

Comme cela était attendu dans cette étude rétrospective multicentrique, des données manquantes ont été constatées dans nos prédicteurs (*missing data*). Les méthodes statistiques que nous allons utiliser aux étapes suivantes comme la régression de Cox assument des données

complètes. Le fait d'exclure carrément tous les patients ayant des données manquantes induirait un biais de sélection important. Nous avons donc utilisé la méthode des imputations multiples avec équations en chaîne (*multiple imputation with chained equation*) afin de combler ces données manquantes. Pour ce faire, nous avons utilisés tous les prédicteurs disponibles en plus de variables additionnelles collectées : largeur du QRS, volume du VD, présence d'un défibrillateur implantable, résultat à la stimulation ventriculaire programmée, arythmie ventriculaire soutenue et fonction de risque cumulatif (*cumulative hazard function*).¹²⁶

Vingt-cinq séries de données (*datasets*) ont été créés et combinés selon les règles de Rubin.¹²⁷ Une analyse de cas complet (*complete case analysis*) a aussi été réalisée en analyse de sensibilité.

2-Codification des prédicteurs

Pour les prédicteurs continus, soit l'âge, le nombre d'ESV par 24 heures, la FEVG et la FEVD ainsi que le nombre

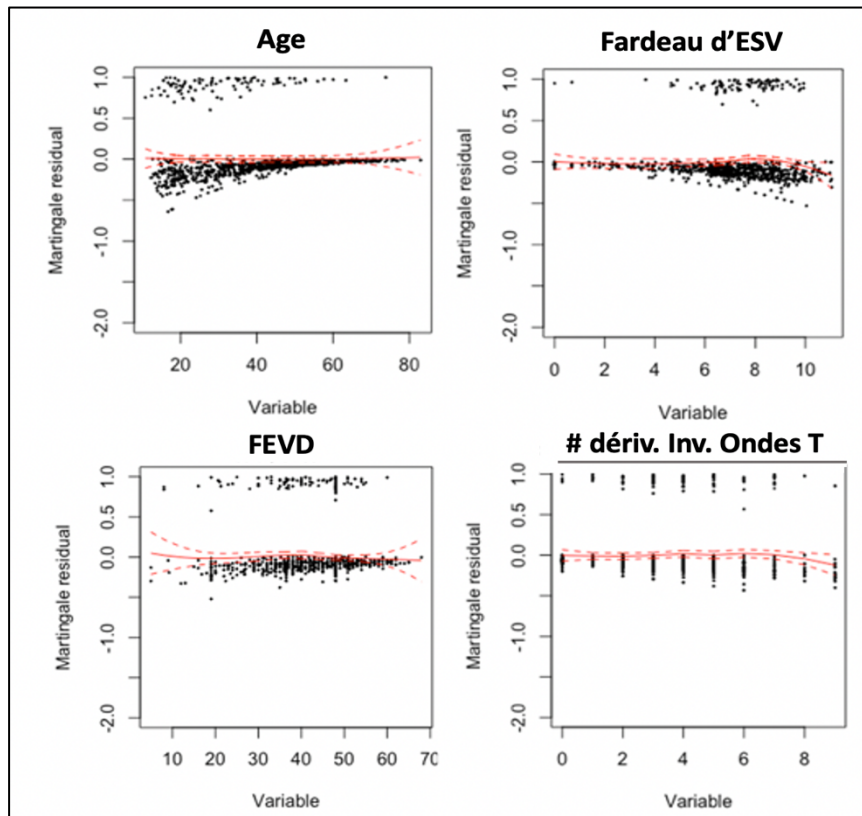


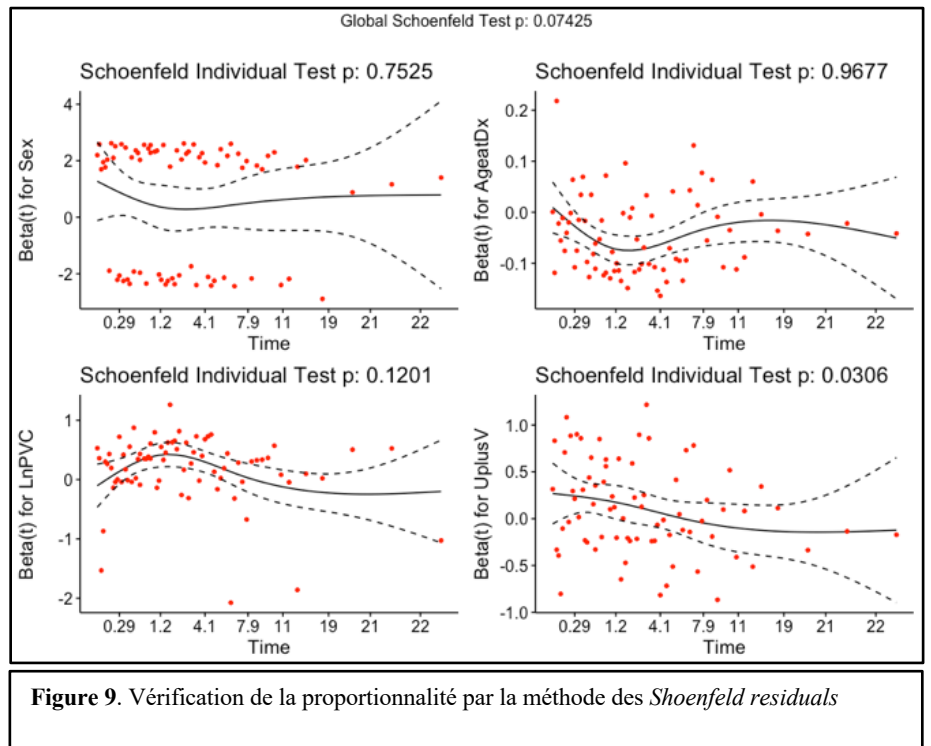
Figure 8. Vérification de la linéarité par les résidus « Martingale ». ESV : extrasystoles ventriculaires, FEVD : fraction d'éjection du ventricule droit, dériv : dérivation, Inv. : inversion.

cumulatif de dérivation avec des inversions des ondes T, nous avons vérifié la linéarité à l'aide de la méthode *martingale residuals*, illustrée à la figure 7. Tous ces prédicteurs ont une relation linéaire avec le critère d'évaluation primaire sauf le nombre d'ESV qui avait une relation log-linéaire et rencontre les assomptions de linéarité après cette transformation.

3- et 4- Spécification du modèle et estimation des prédicteurs

L'association entre les prédicteurs et l'issue primaire a été évaluée avec la régression de Cox. L'assomption de risque proportionnel (*proportional hazard assumption*) a donc été vérifiée par les *Schoenfeld residuals* (figure 8)

Nous avons par la suite dû sélectionner les prédicteurs du modèle à partir des prédicteurs candidats. Les prédicteurs du modèle final ont été sélectionnés avec une élimination régressive (*backwise selection*) utilisant le critère d'information de Akaike (AIC). Une fois les prédicteurs sélectionnés, les coefficients de régression ont été estimés.



5-Évaluation de la performance du modèle

Pour estimer et présenter la performance du modèle, nous avons utilisé comme mesures la discrimination et la calibration.

La discrimination représente la capacité du modèle à différencier entre les patients qui auront ou non un événement. La mesure usuelle est l'aire sous la courbe d'une *recipient operator curve* (ROC). Elle est représentée par la *C-statistic*. De façon concrète, la *C-statistic* représente la probabilité que le calculateur de risque donne un risque prédit plus élevée chez un patient avec un événement par rapport à un patient sans événement.

La calibration, soit la concordance entre les prédictions et les observations, sera présentée sous forme de *calibration plot*. Cette figure exprime la concordance entre les prédictions (axe des x) et les observations (axe des y) à travers différents niveaux de risque. Le résultat idéal où les observations et les prédictions seraient exactement concordantes à travers tous les niveaux de risque est présenté en pointillé. Ceci est présenté en figure 2 du manuscrit #2 présentant le modèle pour toutes les arythmies ventriculaires soutenues² et en figure 2 du manuscrit #3 présentant le modèle ciblant les arythmies rapides.³

6-Validation interne

Pour déterminer la validité interne, soit la validité dans la population sous-jacente à notre échantillon, nous avons utilisé une méthode de ré-échantillonnage nommée *bootstrapping*. Cette méthode recrée des groupes (200 dans notre cas¹) à partir de l'échantillon initial en retirant certains patients et en en dupliquant d'autres pour toujours obtenir le même nombre de patients. Ceci permet de vérifier la robustesse du modèle et la stabilité des prédicteurs en créant ces variations au niveau de l'échantillon.

7-Présentation du modèle

Nous avons utilisé dans les 2 cas une formule de régression selon le modèle suivant :

$$P(\text{VA at time } t) = 1 - S_0(t)^{\exp(LP)}$$

Ce modèle contient 2 composantes : une constante et une portion variable. La constante, $S_0(t)$, présente le risque de base (*baseline hazard*). Cette constante est modifiée selon la durée qui doit être prédite (ex. 1 an ou 5 ans). La portion variable, le prédicteur linéaire (*linear predictor* aussi nommé *prognostic index*), est déterminé par les prédicteurs et leurs coefficients.

Par exemple, le modèle développé dans le premier calculateur de risque présente la formule suivante

$$P(\text{VA à 5 ans}) = 1 - 0,8396^{\exp(LP)}$$

Où :

$$LP = 0,488 * \text{sexe} - 0,022 * \text{âge} + 0,657 * \text{présence de syncope récente} + 0,811 * \text{histoire de TVNS} + 0,170 * \ln(\text{nombre d'ESV sur 24h}) + 0,113 * \text{somme du nombre d'inversion des ondes T en}$$

antérieur et inférieur – $0,025*FEVD$.

8-Évaluation de l'utilité clinique

Nous allons présenter l'utilité clinique du modèle de 2 façons.

Premièrement, une courbe de décision clinique a été utilisée pour le premier modèle. Elle est présentée en figure 4 dans l'article #2.² Cette présentation graphique permet de comparer l'utilité clinique de notre modèle par rapport à l'algorithme décisionnel le plus utilisé au moment de la publication (International task force consensus (ITFC) statement for the Treatment of ARVC, Corrado 2015¹¹⁶). Il s'agit de présenter la balance pondérée entre l'implantation de défibrillateur approprié (i.e. défibrillateur chez un patient ayant un événement) versus inapproprié (i.e. un défibrillateur chez un patient n'ayant pas d'événement) en donnant un poids accru au fait d'implanter un défibrillateur inapproprié plus le seuil établi est élevé. Le bénéfice net est présenté en axe y pour différents seuils d'implantation de défibrillateur. Des valeurs plus élevées indiquent un bénéfice supérieur.¹²⁸

Deuxièmement, pour les deux modèles, nous avons présenté un histogramme exposant la conséquence de l'utilisation de différents seuils d'implantation de défibrillateurs sur le nombre de défibrillateurs et conséquemment sur le nombre d'événements potentiellement traités et ceux non traités à chaque seuil (figure 3 des manuscrits 2 et 3).

Article 1

Diagnosing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: Clinical Performance and Simplified Practical Implementation

Short title: Clinical performance of the ARVC 2010 TFC

Laurens P. Bosman*, MD^{1,2}; Julia Cadrin-Tourigny*, MD³; Mimount Bourfiss, MD²; Mounes Aliyari Ghasabeh, MD⁴; Apurva Sharma, MD⁵; Crystal Tichnell, MCG⁵; Rob W. Roudijk, MD^{1,2}; Brittney Murray, MS⁵; Harikrishna Tandri, MD⁵; Paul Khairy, MD, PhD³; Ihab R. Kamel, MD, PhD⁴; Stefan L. Zimmerman, MD⁴; Johannes B. Reitsma, MD, PhD⁶; Folkert W. Asselbergs, MD, PhD^{1,2,7,8}; J. Peter van Tintelen, MD, PhD^{1,9}; Jeroen F. van der Heijden, MD, PhD²; Richard N.W. Hauer, MD, PhD^{1,2}; Hugh Calkins, MD⁵; Cynthia A. James*, PhD⁵; Anneline S.J.M. te Riele*, MD, PhD^{1,2}

*Denotes shared first/last authorship

¹ Netherlands Heart Institute, Utrecht, the Netherlands;

Department of Cardiology, Division Heart & Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands;

Department of Medicine, Montreal Heart Institute, University of Montreal, Montreal, Canada;

⁴ Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, United States of America;

⁵ Department of Medicine, Division of Cardiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, United States of America;

⁶ Department of Epidemiology, Julius Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands;

⁷ Institute of Cardiovascular Science, Faculty of Population Health Sciences, University College London, London, United Kingdom;

⁸ Health Data Research UK and Institute of Health Informatics, University College London, London, United Kingdom

⁹ Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.

Corresponding Author

Anneline S.J.M. te Riele, MD, PhD

Netherlands Heart Institute,

Moreelsepark 1, 3511 EP,

Utrecht, The Netherlands

Telephone: +31 (0)88 23 33 600,

Email: ariele3@umcutrecht.nl

Word count: 3388

What's New?

- Because the 2010 Task Force Criteria are complex, ARVC diagnosis is labor-intensive and error-prone; however, this study reveals that simplification of the Task Force Criteria improves diagnostic accuracy.
- Signal-averaged ECG (SAECG, $p=0.43$) and several of the family history criteria ($p\geq 0.17$) did not significantly contribute to diagnose ARVC.
- Based on our results, the relative weight of individual major and minor criteria as well as the different categories may not be as equal as currently assumed.
- ARVC can be ruled out using ECG and arrhythmia criteria alone, hence these tests may serve as a first-line screening strategy, especially in relatives and mutation carriers who are often screened at regular intervals.

Keywords: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Diagnosis, Ventricular Arrhythmia, Cardiomyopathy.

Abbreviations: ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; CMR = cardiac magnetic resonance imaging; cRBBB = complete right bundle branch block; Echo = echocardiography; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; JHH = Johns Hopkins Hospital; LBBB = left bundle branch block; PVC = premature ventricular complex; RV = right ventricle; SAECG = signal-averaged ECG; SCD = sudden cardiac death; TAD = terminal activation duration; TFC = Task Force Criteria; TWI = T-wave inversion; UMCU = University Medical Center Utrecht; VT = ventricular tachycardia.

Conflicts of interest: Dr. Zimmerman reports salary support from Siemens Healthcare, not relevant for the submitted work; Dr. Tandri reports personal fees from Abbot Inc., not relevant for the submitted work; Dr. James reports personal fees from Abbott Inc., grants from Boston Scientific Corp., not relevant for the submitted work.

Abstract

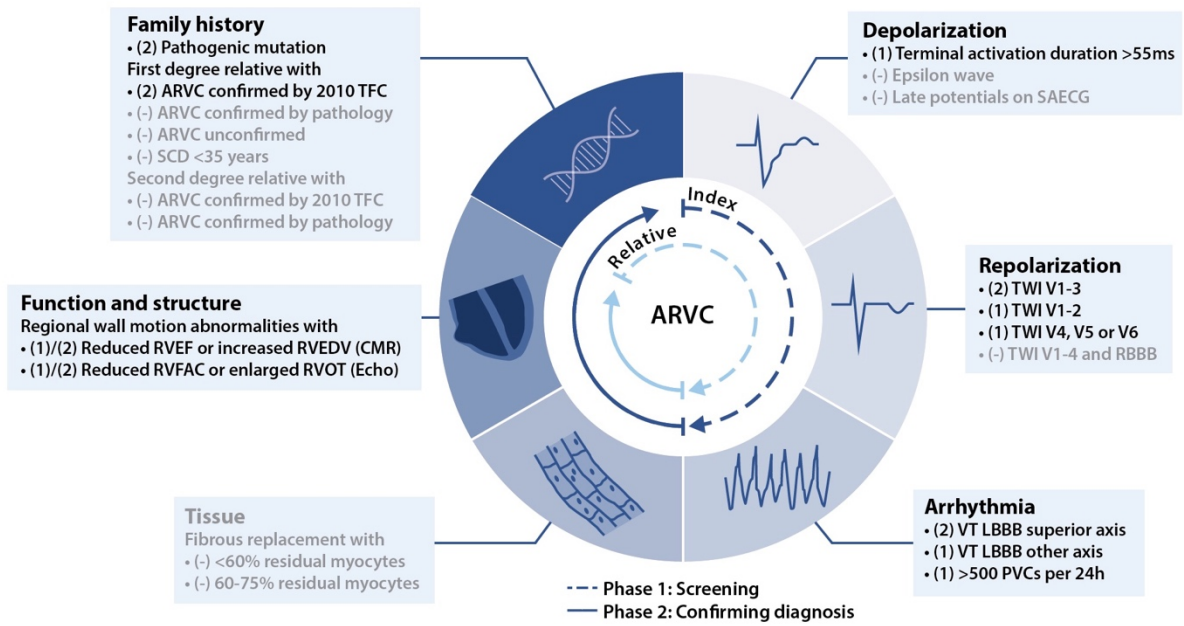
Aims: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) is diagnosed by a complex set of clinical tests as per 2010 Task Force Criteria (TFC). Avoiding misdiagnosis is crucial to prevent sudden cardiac death as well as unnecessary implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantations. This study aims to validate the overall performance of the TFC in a real-world cohort of patients referred for ARVC evaluation.

Methods: We included patients consecutively referred to our centers for ARVC evaluation. Patients were diagnosed by consensus of three independent clinical experts. Using this as a reference standard, diagnostic performance was measured for each individual criterion as well as the overall TFC classification.

Results: Of 407 evaluated patients (age 38 ± 17 yrs, 51% male), the expert panel diagnosed 66 (16%) with ARVC. The clinically observed TFC was false negative in 7/66 (11%) patients, and false positive in 10/69 (14%) patients. Idiopathic outflow tract VT was the most common alternative diagnosis. While the TFC performed well overall (sensitivity and specificity 92%), signal-averaged ECG (SAECG, $p=0.43$) and several family history criteria ($p\geq 0.17$) failed to discriminate. Eliminating these criteria reduced false positives without increasing false negatives (net-reclassification improvement 4.3%, $p=0.019$). Furthermore, all ARVC patients met at least one ECG or arrhythmia criterion (sensitivity 100%).

Conclusion: The TFC perform well, but are complex and can lead to misdiagnosis. Simplification by eliminating SAECG and several family history criteria improves diagnostic accuracy. ARVC can be ruled out using ECG and arrhythmia criteria alone, hence these tests may serve as a first-line screening strategy among at-risk individuals.

Take Home Figure



(2) = major criterion; (1) = minor criterion; (-) = consider to eliminate from standard diagnostic work-up for ARVC

Introduction

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited cardiomyopathy characterized by fibrofatty myocardial replacement, predisposing patients to life-threatening ventricular arrhythmias and progressive ventricular dysfunction¹. Diagnosis of ARVC has major implications for affected patients and their relatives, and may include lifestyle interventions, medication, and/or implantation of an implantable cardioverter-defibrillator². However, the clinical manifestation of ARVC is highly variable, and accurate diagnosis of ARVC can pose a challenge to the managing physician.

The pathologic gold standard for ARVC diagnosis is histological detection of fibrofatty replacement at autopsy or surgery³. However, due to the segmental nature of disease, histological evaluation has low sensitivity, while myocardial biopsy is an invasive procedure with inherent risks. In order to overcome these limitations, a composite reference standard was created in 1994 and modified in 2010 by an international task force^{3,4}. These “Task Force Criteria” (TFC) consist of consensus-based criteria in structural, histological, electrocardiographic, arrhythmic and familial features of the disease, and serve as the clinical standard for ARVC diagnosis.

While the TFC provide a uniform definition of ARVC that guides clinical practice and scientific research, a complete diagnostic work-up as per TFC is complex and time-consuming. Furthermore, the TFC is consensus-based and derived by comparison of severely affected ARVC patients to healthy controls⁴, thereby potentially overestimating its diagnostic value compared to the real-world clinical setting. Although prior studies have attempted to determine the diagnostic value of individual criteria for ARVC⁴⁻⁷, the TFC as a whole have never been validated in an independent patient cohort. Therefore, this study aims to validate the diagnostic

performance of 1) individual; and 2) composite TFC in a large real-world cohort of patients referred for ARVC evaluation.

Methods

Study Population

We included consecutive patients referred to our hospitals (UMC Utrecht [UMCU], the Netherlands and Johns Hopkins Hospital [JHH], Baltimore, USA) for diagnostic ARVC evaluation between 2009-2011 including cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging. The study was approved by the local institutional ethics review boards.

Data Collection

All patients received clinical diagnostic evaluation upon discretion of the managing physician. Data were retrospectively collected from medical records and included clinical history and test results according to the standards and definitions of the TFC, including electrocardiograms (ECG), signal-averaged electrocardiograms (SAECG), Holter-recordings, CMR imaging, echocardiography, ventricular cine-angiography, genetic testing, three-generation pedigrees, and endomyocardial biopsies. In addition, results from other clinically relevant diagnostic tests (e.g., coronary angiograms, exercise stress tests and electrophysiology study) were collected when available.

Diagnostic Classification

Two diagnostic classifications of ARVC were used. First, patients were classified per TFC, which consist of major (2 points) and minor (1 point) criteria across six categories⁴. Within each category, a patient can fulfil a major, minor, or no criterion. Patients are classified as

“definite ARVC” when the combined score over all categories is ≥ 4 points. Implicit to this classification score is the assumption that all minor and all major criteria within the same category are of equal diagnostic value; and that all six categories have equal diagnostic weight.

Second, in order to validate the diagnostic accuracy of the TFC, the consensus of a panel of ARVC-experts was used as a reference standard. This approach is consistent with international Task Force recommendations, which consider the proposed TFC to be a “working framework to improve the diagnosis and management of this condition”, while advocating for the totality of evidence to be considered on an individualized basis⁴. Prior studies have selected a reference population of ARVC patients that fulfilled diagnostic criteria independent of the criterion under investigation^{4,7}, however this method may potentially introduce bias⁸. Applying an expert panel is a recommended approach to test validity of diagnostic algorithms in the absence of a single diagnostic gold standard^{9,10}.

The expert panel protocol was designed in accordance with recommendations (**Figure 1**)^{9,11}. The two panels, one in each hospital, consisted of three physicians specialized in ARVC (RNWH, JFVDH, ASJMTR [UMCU] and HC, JCT, ASJMTR [JHH]). First, each panel member evaluated the patients independently based on a standardized presentation of all available diagnostic information. To ensure the best possible diagnostic classification, experts were asked to re-evaluate all available information (with the possibility to overrule initial clinical assessments) including a re-review of CMR images by two expert radiologists specialized in ARVC (IRK and SLZ). Using this information, the panel members scored the likelihood of ARVC diagnosis for each subject on a 5-step scale; 1) definitely not, 2) not likely, 3) possible, 4) likely, and 5) definitely ARVC. In case of disagreement (defined as >2 scale-step difference between two experts) or unclear diagnosis (defined as an overall average of 2.5-3.5), cases were discussed in a plenary session to reach consensus. After the initial classification by the expert panel, follow-up data (3.6 [0.3-6.3] years) was reviewed as an

additional source of information to validate the initial diagnostic classification. The performance of the expert panel was evaluated by inter- and intra-observer agreement, calculated with Cohen's kappa statistic. To estimate intra-observer agreement, a stratified blinded random sample of 15 cases were re-evaluated 4-8 months after initial classification.

Data Analysis

Data analysis was performed in Rstudio version 1.1.414 (Boston, Massachusetts, USA). Continuous variables were compared using the t-test or Mann-Whitney-U test as appropriate, and categorical variables using chi-squared or Fisher's exact tests. Patterns of missing data were evaluated and assumed to be missing at random. Missing values were replaced using multiple imputations by chained equations based on all collected variables and the expert panel diagnosis to create 100 imputed datasets¹². All analyses were repeated in every imputed dataset separately, and results were pooled using Rubin's rules¹³. To determine diagnostic values that reflect real-world clinical practice, data from original clinical test interpretations was analyzed as opposed to expert reviews, which were solely used to obtain the best possible diagnostic classification. Using the panel diagnosis as a reference, the diagnostic TFC performance was evaluated by analysis of test characteristics (i.e., sensitivity, specificity) and logistic regression with Firth bias correction to accommodate for the low numbers of events for certain predictors¹⁴. Additionally, the Youden's index ($[\text{false positive rate}] + [\text{false negative rate}] - 1$)¹⁵ was calculated to assess overall diagnostic value: Youden's index ranges from 0 to 1, with 1 indicating a test with 100% sensitivity and specificity. Overall classification performance was compared with the net-reclassification improvement. To estimate the relative weights of the diagnostic contribution of different categories of criteria, multivariable logistic regression was used and results were internally validated by bootstrapping. Two-tailed P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Study Population

The study population included 407 patients who were evaluated for ARVC at UMCU or JHH. Baseline characteristics are presented in **Table 1**. Half (51%) of the population was male and mean age was 38 ± 17 years. Clinical evaluation was performed because of symptoms/abnormal test results in 261 (63%) patients and because of family history in the remaining 146 (37%) patients. Symptoms for which patients were referred included palpitations (n=88, 34%), symptomatic VT/VF/SCA (n=51, 20%), (pre-)syncope (n=49, 19%), dyspnea (n=18, 7%) and chest pain (n=17, 7%). Although all patients were referred for CMR evaluation of ARVC, CMR results of seven (2%) patients were excluded due to imaging artefacts. Extended and stratified versions of the baseline table is available in **Supplementary Table 1-3**, and a complete list of pathogenic mutations in Supplementary Table 4.

Expert Panel Diagnosis and Clinical TFC Score

In total, 66 (16%) patients were diagnosed with ARVC by the expert panel, with an excellent level of agreement ($K\geq 0.81$) and intra-observer reproducibility ($K\geq 0.85$) (**Supplementary Table 5**). **Figure 2** shows the results of the expert panel evaluation versus the TFC score. Using the expert panel as a reference, 7/66 (11%) patients with ARVC were not detected by the TFC (i.e. false negatives), while 10/69 (14%) of patients fulfilling TFC did not have ARVC (i.e. false positives)(**Supplementary Table 6A/B**). The most common alternative diagnosis of patients meeting TFC was idiopathic right ventricular (RV) outflow tract ventricular tachycardia (VT) or premature ventricular complexes (PVCs)(**Supplementary Figure 1**). After reviewing the information from 3.6 [0.3-6.3] years of follow-up, 6 cases (1.5%) received a different classification at last follow-up: all were cases classified as at risk of ARVC who

developed definite ARVC during follow-up, confirming their initial “at-risk” classification (**Supplementary Figure 2**).

Evaluation of the Individual TFC

Of all tests included in the TFC, RV cine-angiography (available in 10%) and tissue biopsy (available in 7%) were not routinely performed and therefore excluded from further analyses. In addition, epsilon waves (0%) and T-wave inversions (TWI) V1-4 in combination with complete right bundle branch block (cRBBB)(1%) were rarely observed, precluding further analysis. The diagnostic accuracy of the remaining individual TFC is summarized in **Figure 3**.

As can be appreciated from **Figure 3**, most individual TFC were significantly associated with ARVC diagnosis. Of note, the only criteria not significantly associated with ARVC diagnosis were late potentials on SAECG ($p=0.43$), autopsy diagnosis in a first-degree relative ($p=0.72$), and all minor family history criteria ($p\geq 0.17$).

As TFC in the category “global or regional dysfunction and structural alterations” can be measured by either echocardiography or CMR, we performed a head-to-head comparison of these modalities. Compared to CMR, echocardiographic criteria were less frequently fulfilled (8% echocardiography vs. 22% CMR) which lead to a highly specific, yet poorly sensitive diagnostic yield. As such, CMR had superior diagnostic accuracy compared to echocardiography (Youden’s index 0.57 and 0.25 respectively, net-reclassification improvement 32%, $p<0.001$).

Evaluation of the Composite TFC

The overall sensitivity and specificity of the composite TFC score (which was defined as fulfilment of ≥ 4 points [i.e. “definite ARVC” as per TFC]) were both 92% (**Figure 3**). Elimination of SAECG and family history criteria, which individually failed to discriminate,

increased specificity to 97% while retaining 92% sensitivity. Comparing classification with and without these criteria showed a significant net-reclassification improvement of 4.3% ($p=0.019$), confirming an increase in diagnostic accuracy.

We subsequently set out to compare the performance of TFC categories using a multivariable logistic regression model. Results are shown in **Table 2**. As can be appreciated from the regression coefficients, diagnostic values of categories were not equal: the strongest association with ARVC diagnosis was observed for repolarization criteria and weakest association for depolarization criteria (β 2.67 and 1.23, respectively, indicating a two-fold difference of association with ARVC diagnosis). As a result, the likelihood of having ARVC varied between patients with the same overall TFC score, yet comprised of different categories (see **Supplementary Table 7**).

Furthermore, as shown in **Figure 3**, the highest sensitivities of ARVC diagnosis were observed for having any ECG criterion (88%) or any arrhythmia criterion (89%). In combination, these criteria yielded a sensitivity of 100%, indicating a strong potential to rule out disease using these criteria alone.

Discussion

In absence of a single gold standard test, ARVC is diagnosed by the TFC: a composite set of major and minor criteria that were based upon comparison of ARVC patients with healthy subjects. As a result, the diagnostic performance of the TFC is likely substantially lower in a real-world clinical setting, in which patients suspected of ARVC may more closely resemble each other. In our study, we evaluated the diagnostic performance of the TFC in a consecutive cohort of patients referred for ARVC evaluation. This study has several interesting results. First, the TFC perform well but are not without risk of misdiagnosis. Second, the risk of

misdiagnosis can be reduced by simplification of the TFC. Third, the relative weights of individual major and minor criteria as well as different categories are not equal. Last, ECG and arrhythmia criteria alone can rule out ARVC with remarkably high sensitivity. This information may help clinicians evaluating subjects for this potentially life-threatening, yet clinically challenging disease.

ARVC Misdiagnosis: An Important Clinical Problem

Although the TFC are a crucial tool for ARVC diagnosis, their complexity renders ARVC diagnosis prone to misinterpretation, hence leading to misdiagnosis. This was already shown by Bomma et al.¹⁶, demonstrating that 73% of presumed ARVC patients were misdiagnosed, most commonly based on CMR misinterpretation. In our study, in which CMRs were overread by two blinded radiologists and final diagnosis was determined by a robust expert panel, 11% false negatives and 14% false positives occurred. A false positive TFC classification occurred most commonly in idiopathic VT/PVC patients, which can be difficult to distinguish from ARVC¹⁷.

Performance of the Individual TFC

Our study reveals a significant difference in diagnostic performance of individual TFC. Results from RV cine-angiography and tissue biopsy were not included, as these tests were not routinely performed. However, with acceptable non-invasive alternatives for RV cine-angiography and questionable sensitivity of tissue biopsy¹⁸, the use of these invasive tests may no longer be justifiable in most situations. Also, we did not include epsilon waves and TWI V1-4 in the presence of cRBBB, as these were rarely observed. Nonetheless, the low prevalence of these criteria may itself be an indication that their contribution to ARVC diagnosis is limited. This may be explained by the fact that these signs are a late

manifestation of disease^{6,19}. Furthermore, the diagnostic value of the epsilon wave was recently disputed by Platonov et al.⁶, showing that its reproducibility is unacceptably low.

Of note, almost all other individual TFC were significantly associated with ARVC diagnosis. The highest sensitivity was observed for ECG and Holter monitoring criteria, which are indeed thought to occur early in the disease process²⁰⁻²². Although both echocardiography and CMR criteria were significantly associated with ARVC, echocardiography had poor sensitivity and was outperformed by CMR in overall diagnostic accuracy. This is in line with the recent finding by Borgquist et al.⁵, showing that conventional echocardiography is unreliable to detect subtle structural changes in the RV. Of note, newer techniques such as strain echocardiography (i.e. deformation imaging) may have incremental value for ARVC diagnosis, but this is not yet part of the TFC and therefore not specifically investigated in this study.

In our cohort, late potentials on SAECG were not significantly associated with ARVC diagnosis. Late potentials occurred in 50% of the ARVC cases as well as in 50% of non-ARVC cases (**Table 1**), therefore lacking both sensitivity and specificity. Other criteria not significantly associated with ARVC include autopsy diagnosis in a first-degree relative, and all minor family history criteria. For autopsy diagnosis, this may be due to the uncertainty associated with a post-mortem ARVC diagnosis as well as limited pathologist' experience with ARVC, as previously suggested²³. Uncertainty also exists for a first-degree relative with SCD below the age of 35 years, which can be caused by many different entities. As for second-degree relatives, the chance of genetic predisposition is 25% (assuming the proband carries a pathogenic mutation). In combination with the incomplete penetrance of disease, the risk of ARVC may simply be too low to find a significant association in this cohort. Conversely, the presence of a pathogenic mutation confirmed by genetic analysis had the strongest diagnostic value of all family history criteria, especially high in specificity (87%),

indicating its strong potential to confirm the diagnosis in patients receiving cardiologic evaluation for ARVC.

It is important to note that criteria not significantly associated with ARVC diagnosis in this study (e.g. family history and SAECG) may have better diagnostic value should they be better standardized or technologically improved. If not, they may still serve a relevant purpose such as indication for cardiologic screening or risk stratification. For example, the presence of any family history criteria provides a compelling indication for clinical evaluation, as the risk of ARVC in these relatives strongly exceeds that of the general population.

Performance of the Composite TFC

The current clinical rule for diagnosing ARVC by a TFC score of ≥ 4 shows overall good sensitivity and specificity of 92%. Nevertheless, the long list of criteria and modalities in the TFC make diagnosing ARVC complex and time-consuming. Our results indicate that not all criteria are required to diagnose ARVC, since they have low diagnostic accuracy and/or low prevalence. Not only does removing these criteria simplify the TFC, it may also lead to a significant improvement of its diagnostic accuracy.

Important implicative assumptions of the TFC are equality of diagnostic value of all six categories (i.e. 0-2 points per category); and equality of diagnostic value of minor (1 point) and major (2 points) criteria within the same category. If the former were true, the results from our multivariable model (**Table 2**) would have revealed similar regression coefficients, which was not the case: instead, our results indicated that some categories contribute stronger to the probability of ARVC diagnosis than others. Furthermore, as demonstrated by the analyses of the individual TFC (**Figure 3**), even the latter assumption is not justified. Overall, these results

suggest an opportunity to improve TFC performance by redistribution of the relative weights (“points”) attributed to each criterion.

Clinical Implementation

Our study indicates that ECG and arrhythmia criteria have very high sensitivity for ARVC diagnosis, while echocardiography and CMR criteria have high specificity. This provides important information for ARVC screening and diagnosis, which need a fundamentally different, yet complimentary, approach. For screening purposes, high sensitivity is desired to not miss any affected patients. For diagnosis, high specificity is necessary to avoid a false positive diagnosis in essentially healthy individuals. Based on the results of our study, a stepwise evaluation approach may be justifiable, starting with a “screening phase” using ECG and arrhythmia criteria to rule out ARVC, followed by a “diagnostic phase” using imaging criteria to rule in disease. Not only would this screening phase save time and resources, most notably in serial evaluation of relatives in whom cardiac imaging may not be required for a differential diagnosis, it could also prevent false positive diagnosis by misinterpretation of imaging criteria. This approach is in line with a recent publication from the European Association of Cardiovascular Imaging, stating that structural abnormalities in the absence of ECG changes should be interpreted with caution as this is unlikely to be caused by ARVC²⁴. An example of the practical implementation of our results is depicted in **Figure 4**: in our cohort, ARVC could be ruled out in 138 (34%) patients using ECG and arrhythmia criteria alone. An overview the simplification of the TFC is provided in the **Take Home Figure**.

Limitations

Our study population was drawn from two tertiary care centers, which may impact extrapolation to other settings. However, diagnosing ARVC is a complex process requiring a

certain level of expertise which most often takes place in tertiary care centers (if not for initial diagnosis, then for second opinion). As this is an observational study, not all clinical tests were performed in all patients. For the analysis we used appropriate statistical measures to correct for this. However, we cannot rule out the possibility that missing test results caused misclassification by the expert panel in certain cases, such as genetic analysis in borderline probands. To check for potential misclassification, the experts examined all available follow-up information. However, this would preferably require life-time follow-up, which was not available at the time of this study. Only 6 patients classified as “at-risk for ARVC” developed ARVC during follow-up. Therefore, sub-analysis to evaluate the performance to identify early disease was not feasible. Since the expert review included all available test results, incorporation bias may have impacted our results. Nonetheless, as ARVC diagnosis is based on a large number of tests, and patients were scored by multiple experts independently, we expect this effect to be limited and equally distributed among tests. Finally, the results presented in this study depend on the assumption that the expert panel classification is the closest approximation of a gold standard, which is currently not available.

Conclusion

Using the largest cohort to date of patients consecutively evaluated for ARVC, our study shows that most individual TFC perform well, with the exception of SAECG and several family history criteria. Removing these criteria from the overall TFC score not only simplifies the TFC, but also improves diagnostic accuracy. Furthermore, the relative weights of individual major and minor criteria as well as different categories may not be as equal as is currently assumed, suggesting the potential for possible improvement in future TFC iterations. Last, ECG and arrhythmia criteria alone can rule out ARVC with high sensitivity.

This indicates that these criteria can be used as a first-line screening test, while limiting the use of more expensive imaging tests (echocardiography and CMR) among those unlikely to derive benefits from its results. Finally, this study underlies the need for an individual evaluation beyond the current criteria and to identify additional diagnostic tools for ARVC diagnosis.

Funding

This work was supported by the Dutch Heart Foundation [grant numbers 2015T058 to ASJMtR; CVON2015-12 eDETECT; and 2012-10 PREDICT]; the UCL Hospitals NIHR Biomedical Research Centre [to FWA]; the Netherlands Organization for Scientific Research [040.11.586 to CAJ]; the Netherlands Heart Institute [project 06901]; the UMC Utrecht Alexandre Suerman Stipend to MB; the UMC Utrecht Fellowship Clinical Research Talent to ASJMtR; the Canadian Heart Rhythm Society George Mines Traveling Fellowship to JCT; the Montreal Heart Institute Foundation “Bal du Coeur” bursary to JCT; the Fondation Leducq to HC; the Johns Hopkins ARVD Program is supported by the Dr. Francis P. Chiamonte Private Foundation, the Leyla Erkan Family Fund for ARVD Research, the Dr. Satish, Rupal, and Robin Shah ARVD Fund at Johns Hopkins, the Bogle Foundation, the Healing Hearts Foundation, the Campanella family, the Patrick J. Harrison Family, the Peter French Memorial Foundation, the Wilmerding Endowments, and the Leonie-Wild Foundation.

References

1. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;**373**:1289–1300.
2. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastakis A et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;**36**:3227–3237.
3. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;**71**:215–218.
4. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;**30**:806–814.
5. Borgquist R, Haugaa KH, Gilljam T, Bundgaard H, Hansen J, Eschen O et al. The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 Task Force criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:1219–1225.
6. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2016;**13**:208–216.
7. Kamath GS, Zareba W, Delaney J, Koneru JN, McKenna W, Gear K et al. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2011;**8**:256–262.
8. Naaktgeboren CA, Bertens LCM, van Smeden M, de Groot JAH, Moons KGM, Reitsma JB. Value of composite reference standards in diagnostic research. *BMJ* 2013;**347**:f5605.
9. Rutjes AWS, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PMM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess* 2007;**11**:iii–ix–51.
10. Reitsma JB, Rutjes AWS, Khan KS, Coomarasamy A, Bossuyt PM. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. *J Clin Epidemiol* 2009;**62**:797–806.
11. Bertens LCM, van Mourik Y, Rutten FH, Cramer M-JM, Lammers J-WJ, Hoes AW et al. Staged decision making was an attractive alternative to a plenary approach in panel diagnosis as reference standard. *J Clin Epidemiol* 2015;**68**:418–425.
12. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007;**16**:219–242.
13. Rubin RB. Multiple imputation for nonresponse in surveys (J Wiley & Sons, New York, NY). 1987.
14. van Smeden M, de Groot JAH, Moons KGM, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJC et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol* 2016;**16**:163.
15. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;**3**:32–35.
16. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, Nasir K, Roguin A, Tichnell C et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:300–306.

17. Morin DP, Mauer AC, Gear K, Zareba W, Markowitz SM, Marcus FI et al. Usefulness of precordial T-wave inversion to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol* 2010;**105**:1821–1824.
18. Avella A, d’Amati G, Pappalardo A, Re F, Silenzi PF, Laurenzi F et al. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:1127–1134.
19. Peters S, Truempel M, Koehler B. Prognostic value of QRS fragmentation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Med* 2012;**13**:295–298.
20. Cox MG PJ, van der Smagt JJ, Noorman M, Wiesfeld AC, Volders PGA, van Langen IM et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria. *Cir Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:126–133.
21. Riele ASJM te, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1761–1769.
22. Riele ASJM te, James CA, Rastegar N, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C et al. Yield of serial evaluation in at-risk family members of patients with ARVD/C. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:293–301.
23. Gupta R, Tichnell C, Murray B, Rizzo S, Riele Te A, Tandri H et al. Comparison of Features of Fatal Versus Nonfatal Cardiac Arrest in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**120**:111–117.
24. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O et al, EACVI Scientific Documents Committee, EACVI Board members and external reviewers. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy-an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:237–253.
25. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;**17**:405–424.

Figure legends

Figure 1: Flowchart of the expert panel protocol.

A staged decision-making process was utilized, in which every expert independently scored presence or absence of ARVC for every patient on a scale from 1 to 5. Patients with disagreement (>2 scale steps difference) or unclear diagnosis (average 2.5-3.5) were discussed in a plenary session to obtain final consensus classification. Abbreviations: ARVC=Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy; UMC=University Medical Centre.

Figure 2: Expert panel score vs. clinically observed TFC score.

Box plot with jitter plot (using small random jitter) overlay. Observed clinical TFC score (X-axis) is plotted against the average expert panel diagnosis likelihood (Y-axis). Dotted horizontal and vertical lines represent classification cut-off values (TFC ≥ 4 ; expert diagnostic likelihood >3). Patients in the left upper (false negative) and right lower (false positive) quadrants are misclassified (red crosses). Abbreviations as in Table 1.

Figure 3: Diagnostic performance of individual and composite Task Force Criteria.

Forest plot of the diagnostic odds ratios and 95% confidence intervals. *Considered positive if a pathogenic or likely pathogenic variant²⁵ is found in ARVC-associated genes as defined by the TFC: Plakophilin-2, Desmocollin-2, Desmoglein-2, Desmoplakin, Plakoglobin, or Transmembrane protein-43. Abbreviations: Echo=echocardiography; Sens=sensitivity; Spec=specificity; TAD=terminal activation duration; TWI=T-wave inversion. Other abbreviations as in Table 1.

Figure 4: Simplified practical implementation of the TFC.

Diagram of simplified practical implementation of the TFC, using a stepwise approach of highly sensitive ECG and arrhythmia criteria in an initial ‘screening phase’ to rule out ARVC. Numbers denote overall number/those with ARVC. Abbreviations as in Table 1.

Take Home Figure

Overview of the TFC for diagnosing ARVC with potential simplification by eliminating several criteria (in grey). While these criteria are not required in standard diagnostic work-up for ARVC, they may still serve purpose in differential diagnosis, risk stratification, or indication for cardiologic evaluation. For relatives, the starting point should be to confirm the diagnosis of the index patient and/or genetic analysis, whereas for index patients this is the final step. Abbreviations: EF=ejection fraction; EDV=end-diastolic volume; FAC=fractional area change; OT=outflow tract. Other abbreviations as in Table 1.

Table 1: Clinical characteristics.

			Overall	Not ARVC	ARVC	p	
			(n=407)	(n=341)	(n=66)		
Male sex			206 (51)	175 (51)	31 (47)	0.608	
Age (yrs.)			38 ± 17	37 ± 17	40 ± 14	0.245	
Indication	Symptomatic/abnormal test		261 (64)	219 (64)	42 (64)	1.000	
	Family screening		146 (36)	122 (36)	24 (36)		
TFC score			2 [1-3]	1 [1-2]	5 [4-6]	<0.001	
I. Structural	Echocardiography (n=315)	Major	12 (4)	2 (1)	10 (20)	<0.001	
		Minor	8 (3)	5 (2)	3 (6)		
	CMR (n=400)	Major	53 (13)	25 (7)	28 (45)	<0.001	
		Minor	30 (8)	15 (4)	15 (24)		
	RV cine-angiography (n=41)		Major	14 (34)	3 (13)	11 (61)	0.004
			Minor				
II. Tissue histology	Tissue histology (n=28)		Major	2 (7)	1 (8)	1 (6)	0.669
			Minor	1 (4)	-	1 (6)	
III. Repolarization	ECG (n=398)		Major	45 (11)	7 (2)	38 (58)	<0.001
			Minor	40 (10)	32 (9)	8 (12)	
IV. Depolarization	ECG (n=398)		Major	-	-	-	<0.001
			Minor	92 (24)	56 (17)	36 (58)	
	SAECG (n=119)		Minor	59 (50)	46 (50)	13 (50)	1.000
V. Arrhythmia	VT LBBB superior axis (n=407)		Major	19 (5)	8 (2)	11 (17)	<0.001
	VT LBBB other/unknown axis (n=407)		Minor	49 (12)	27 (8)	22 (33)	<0.001
	Holter monitor >500 PVC/24hrs (n=298)		Minor	127 (43)	78 (33)	49 (82)	<0.001
VI. Family history	Pathogenic mutation (n=190)		Major	67 (35)	31 (24)	36 (57)	<0.001
	First degree ARVC (n=407)		Major	70 (18)	50 (15)	20 (30)	0.005
	First degree ARVC autopsy (n=407)		Major	30 (8)	26 (8)	4 (6)	0.804
	First degree ARVC unconfirmed (n=407)		Minor	5 (1)	5 (2)	-	0.689
	First degree SCD <35 yrs (n=407)		Minor	29 (7)	24 (7)	5 (8)	1.000

Second degree ARVC (n=407)	Minor	27 (7)	26 (8)	1 (2)	0.109
----------------------------	-------	--------	--------	-------	-------

Abbreviations: ARVC=arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; CMR=cardiac magnetic resonance imaging; ECG=electrocardiogram; LBBB=left bundle branch block; PVC=premature ventricular complex; RV=right ventricular; SAECG=signal-averaged ECG; SCD=sudden cardiac death; TFC=Task Force Criteria; VT=ventricular tachycardia.

Table 2. The Task Force Criteria as a multivariable model predicting ARVC diagnosis.

TFC category	Criterion fulfilment	β	SE	p
I. Structural	None / Minor / Major	1.54	0.36	<0.001
II. Tissue histology	-	-	-	-
III. Repolarization	None / Minor / Major	2.67	0.47	<0.001
IV. Depolarization	None / Minor	1.23	0.72	0.088
V. Arrhythmia	None / Minor / Major	2.50	0.60	<0.001
VI. Family history	None / Minor / Major	1.73	0.41	<0.001

Abbreviations : β =regression coefficient, SE=standard error. Other abbreviations as Table 1.

Figures

Figure 1

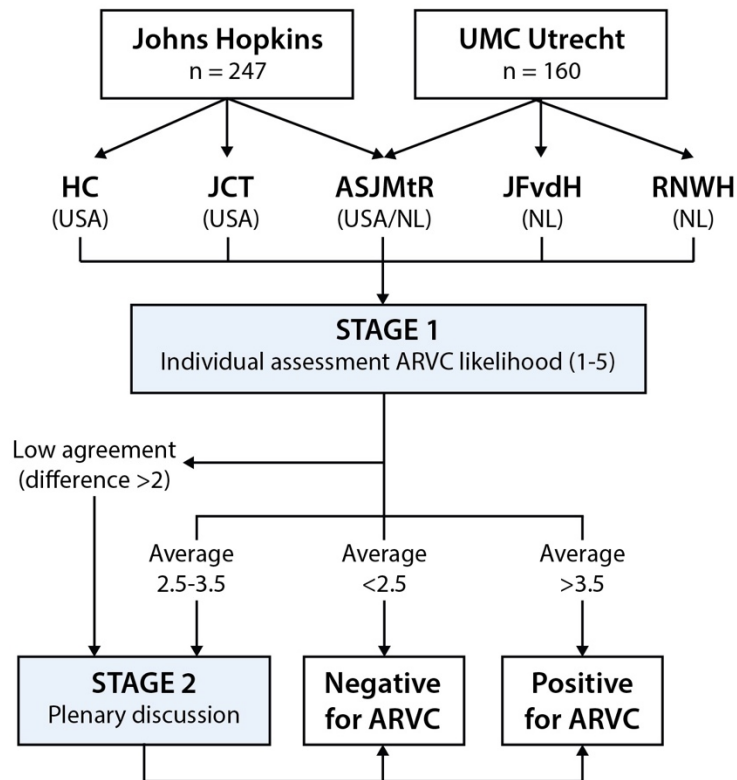


Figure 2

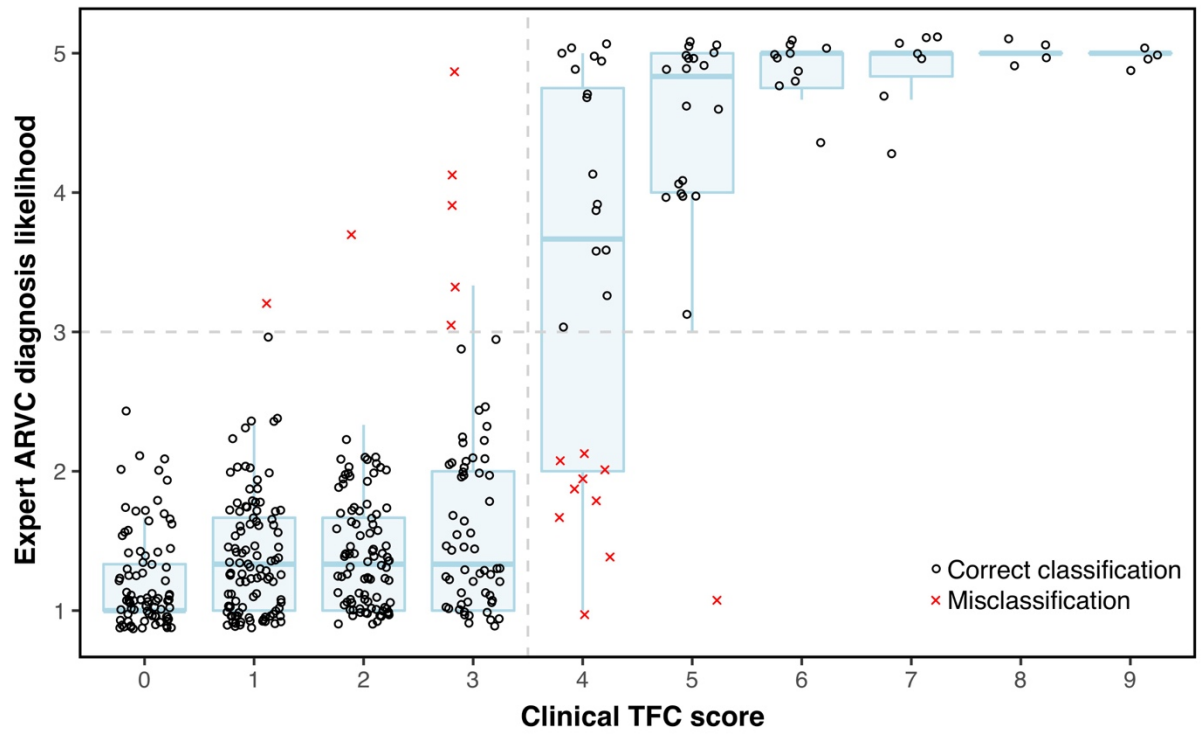


Figure 3

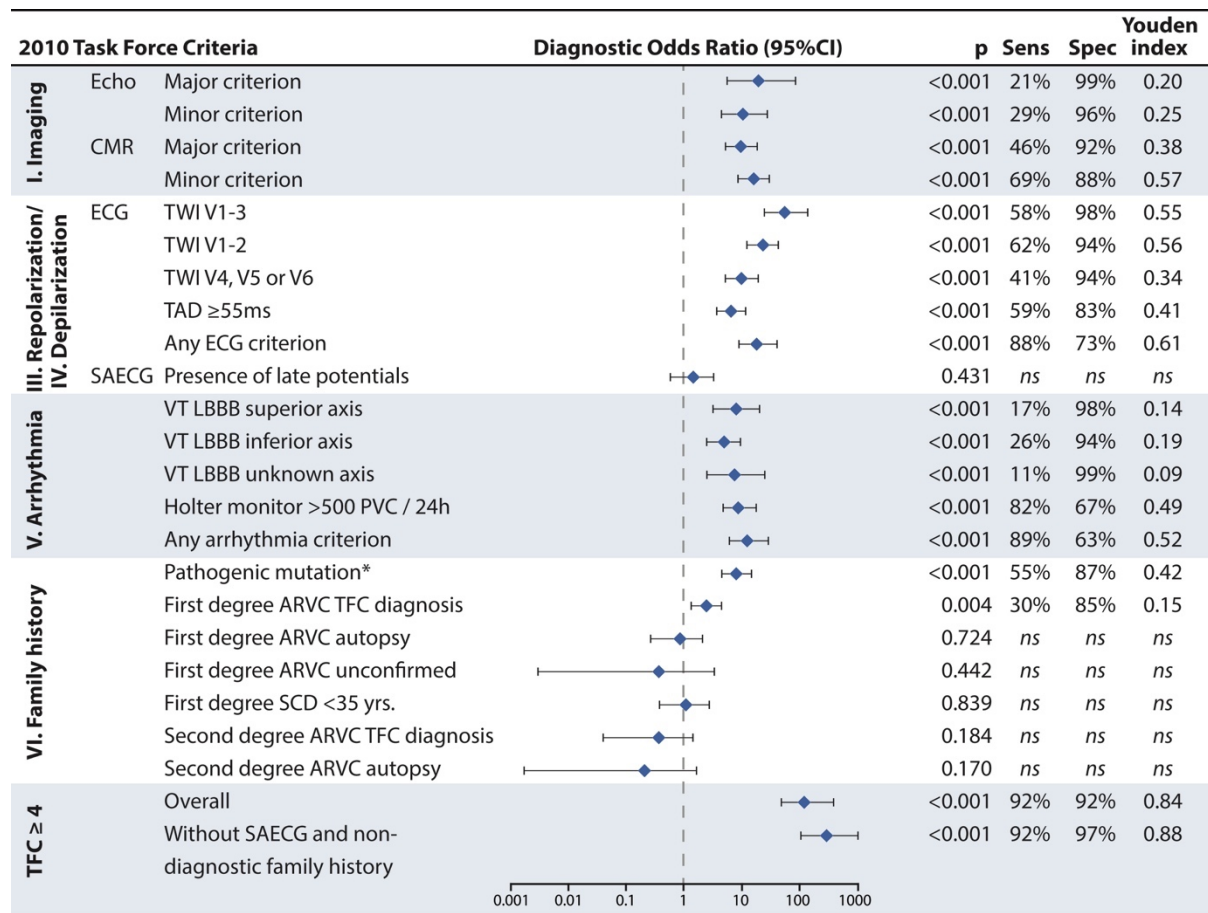
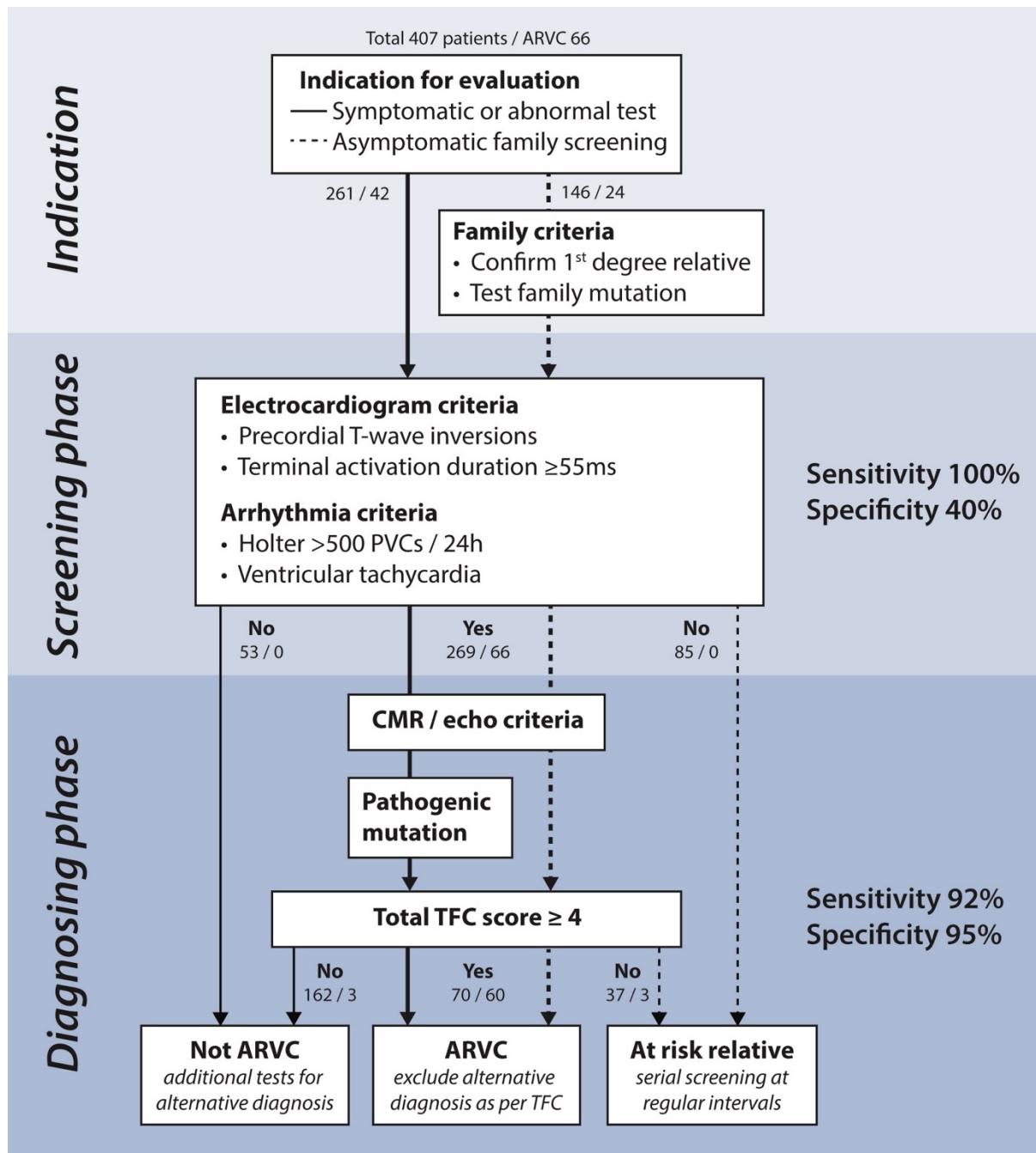


Figure 4



Supplementary material

Supplementary Table 1. Baseline characteristics

			ARVC (n=66)	At risk (n=83)	Idiopathic PVC/VT (n=94)	Sarcoid/Myocarditis (n=11)	Other (n=70)	Normal heart (n=83)
Male sex			31 (47)	44 (53)	39 (42)	8 (73)	44 (63)	40 (48)
Age (yrs.)			40 ± 14	30 ± 16	40 ± 18	48 ± 14	45 ± 18	33 ± 15
Center	<i>UMCU</i>		29 (44)	28 (34)	46 (49)	4 (36)	30 (43)	23 (28)
	<i>JHU</i>		37 (56)	55 (66)	48 (51)	7 (64)	40 (57)	60 (72)
Indication	<i>Symptomatic / abnormal test</i>		42 (64)	3 (4)	91 (97)	11 (100)	62 (88)	52 (63)
	<i>Family screening</i>		24 (36)	80 (96)	3 (3)	0 (0)	8 (11)	31 (37)
TFC score			5 [4-6]	2 [2-3]	1 [1-2]	1 [0-3]	1 [0-1]	1 [0-2]
I. Structural	<i>Echocardiography (n=315)</i>	Major	10 (20)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
		Minor	3 (6)	2 (4)	3 (4)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
	<i>CMR (n=400)</i>	Major	28 (45)	3 (4)	6 (6)	4 (40)	6 (9)	6 (7)
		Minor	15 (24)	5 (6)	12 (13)	4 (40)	9 (13)	10 (12)
	<i>RV angiography (n=41)</i>	Major	11 (61)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2 (22)	0 (0)
II. Tissue histology	<i>Tissue histology (n=28)</i>	Major	1 (6)	NA	1 (50)	0 (0)	0 (0)	NA
		Minor	1 (6)	NA	1 (50)	0 (0)	0 (0)	NA
III. Repolarization	<i>ECG (n=398)</i>	Major	38 (58)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
		Minor	8 (12)	10 (12)	7 (7)	3 (27)	8 (12)	4 (5)
IV. Depolarization	<i>ECG (n=398)</i>	Major	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Minor	36 (58)	10 (12)	13 (14)	5 (46)	16 (24)	12 (15)
	<i>SAECG (n=119)</i>	Minor	13 (50)	19 (43)	8 (62)	1 (100)	5 (50)	13 (52)
V. Arrhythmia	<i>VT LBBB superior axis</i>	Major	11 (17)	0 (0)	5 (5)	1 (9)	1 (1)	1 (1)
	<i>VT LBBB other/unknown axis</i>	Minor	22 (33)	0 (0)	21 (22)	0 (0)	3 (4)	3 (4)
	<i>Holter (n=298)</i>	Minor	49 (82)	5 (7)	56 (76)	1 (50)	13 (35)	3 (6)
VI. Family history	<i>Pathogenic mutation (n=190)</i>	Major	36 (57)	31 (49)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>First degree ARVC</i>	Major	20 (30)	41 (50)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	7 (9)
	<i>First degree ARVC autopsy</i>	Major	4 (6)	16 (20)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	9 (11)
	<i>First degree ARVC unconfirmed</i>	Minor	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
	<i>First degree SCD <35 years</i>	Minor	5 (8)	11 (13)	1 (1)	0 (0)	3 (5)	9 (11)
	<i>Second degree ARVC</i>	Minor	1 (2)	24 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)

Abbreviations: ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; CMR = cardiac magnetic resonance imaging; ECG = electrocardiogram; LBBB = left bundle branch block; PVC = premature ventricular complex; RV = right ventricular; SAECG = signal-averaged ECG; SCD = sudden cardiac death; TFC = Task Force Criteria; VT = ventricular tachycardia.

1 **Supplementary Table 2. Baseline characteristics stratified by referral reason**

2

			Symptomatic / abnormal test			Family history			
			Not ARVC (n=219)	ARVC* (n=42)	p	Not ARVC (n=122)	ARVC† (n=24)	p	*vs. † p
Male sex			116 (53)	23 (55)	0.964	59 (48)	8 (33)	0.260	0.155
Age (yrs.)			41 ± 18	39 ± 16	0.520	31 ± 15	42 ± 12	0.002	0.446
Total TFC score			1 [0-2]	5 [4-6]	<0.001	2 [2-3]	5 [4-5]	<0.001	0.317
I. Structural	<i>Echocardiography (n=315)</i>	Major	2 (1)	7 (21)	<0.001	0 (0)	3 (17)	<0.001	0.054
		Minor	3 (2)	0 (0)		2 (3)	3 (17)		
	<i>CMR (n=400)</i>	Major	21 (10)	23 (61)	<0.001	4 (3)	5 (21)	<0.001	0.009
		Minor	11 (5)	7 (18)		4 (3)	8 (33)		
	<i>RV cine-angiography (n=41)</i>	Major	3 (14)	7 (70)	0.007	0 (0)	4 (50)	0.628	0.705
		Minor	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (14)		
II. Tissue histology	<i>Tissue histology (n=28)</i>	Major	1 (9)	1 (11)	1.000	0 (0)	0 (0)	1.000	0.356
		Minor	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (14)		
III. Repolarization	<i>ECG (n=398)</i>	Major	7 (3)	28 (67)	<0.001	0 (0)	10 (42)	<0.001	0.031
		Minor	22 (10)	6 (14)		10 (8)	2 (8)		
IV. Depolarization	<i>ECG (n=398)</i>	Major	0 (0)	0 (0)	<0.001	0 (0)	0 (0)	<0.001	0.323
		Minor	41 (20)	25 (64)		15 (13)	11 (48)		
	<i>SAECG (n=119)</i>	Minor	17 (47)	9 (56)	0.764	29 (51)	4 (40)	0.771	0.981
V. Arrhythmia	<i>VT LBBB superior axis (n=407)</i>	Major	8 (4)	7 (17)	0.003	0 (0)	4 (17)	<0.001	1.000
	<i>VT LBBB other/unknown axis (n=407)</i>	Minor	27 (12)	19 (45)	<0.001	0 (0)	3 (13)	0.002	0.015
	<i>Holter monitor >500 PVC/24hrs (n=298)</i>	Minor	70 (52)	34 (94)	<0.001	8 (8)	15 (63)	<0.001	0.005
VI. Family history	<i>Pathogenic mutation (n=190)</i>	Major	0 (0)	20 (48)	<0.001	31 (25)	16 (67)	<0.001	0.213
	<i>First degree ARVC (n=407)</i>	Major	0 (0)	0 (0)	NA	50 (41)	20 (83)	<0.001	<0.001
	<i>First degree ARVC autopsy (n=407)</i>	Major	0 (0)	0 (0)	NA	26 (22)	4 (17)	0.797	0.028
	<i>First degree ARVC unconfirmed (n=407)</i>	Minor	1 (1)	0 (0)	1.000	4 (3)	0 (0)	0.825	NA
	<i>First degree SCD <35 yrs (n=407)</i>	Minor	4 (2)	0 (0)	0.822	20 (17)	5 (21)	0.830	0.010
	<i>Second degree ARVC (n=407)</i>	Minor	2 (1)	0 (0)	1.000	24 (20)	1 (4)	0.119	0.775

3 Abbreviations: as Table 1.

4 **Supplementary Table 3. Baseline characteristics of the 66 ARVC patients stratified by referral reason and causal variant status**

5

			Symptomatic / abnormal test			Family history		
			Mutation negative	Mutation positive	p	Mutation negative	Mutation positive	p
			(n=22)	(n=20)		(n=8)	(n=16)	
Male sex			11 (50)	12 (60)	0.734	3 (38)	5 (31)	1.000
Age (yrs.)			44 ± 15	33 ± 15	0.027	46 ± 9	40 ± 13	0.262
TFC score	Total		4 [4, 5]	7 [5, 8]	<0.001	5 [4, 5]	5 [4, 7]	0.081
	Total without mutation criterion		4 [4, 5]	5 [3, 6]	0.887	5 [4, 5]	5 [4, 7]	0.100
I. Structural	Echocardiography (n=51)	Major	3 (18)	4 (25)	0.928	1 (17)	2 (17)	0.392
		Minor	0 (0)	0 (0)		0 (0)	3 (25)	
	CMR (n=62)	Major	12 (63)	11 (58)	0.060	0 (0)	5 (31)	0.170
		Minor	1 (5)	6 (32)		4 (50)	4 (25)	
	RV cine-angiography (n=14)	Major	3 (60)	4 (80)	1.000	0 (0)	4 (67)	0.414
II. Tissue histology	Tissue histology (n=16)	Major	1 (17)	0 (0)	1.000	0 (0)	0 (0)	1.000
		Minor	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (25)	
III. Repolarization	ECG (n=66)	Major	14 (64)	14 (70)	0.215	3 (38)	7 (44)	0.490
		Minor	5 (23)	1 (5)		0 (0)	2 (13)	
IV. Depolarization	ECG (n=66)	Major	0 (0)	0 (0)	0.789	0 (0)	0 (0)	0.775
		Minor	15 (68)	10 (59)		3 (38)	8 (53)	
	SAECG (n=26)	Minor	3 (43)	6 (67)	0.657	3 (60)	1 (20)	0.519
V. Arrhythmia	VT LBBB superior axis (n=66)	Major	4 (18)	3 (15)	1.000	0 (0)	4 (25)	0.333
	VT LBBB other/unknown axis (n=66)	Minor	9 (41)	10 (50)	0.779	1 (13)	2 (13)	1.000
	Holter monitor >500 PVC/24hrs (n=66)	Minor	19 (95)	15 (94)	1.000	5 (63)	10 (63)	1.000
VI. Family history	First degree ARVC (n=66)	Major	0 (0)	0 (0)	NA	6 (75)	14 (88)	0.846
	First degree ARVC autopsy (n=66)	Major	0 (0)	0 (0)	NA	2 (25)	2 (13)	0.846
	First degree ARVC unconfirmed (n=66)	Minor	0 (0)	0 (0)	NA	0 (0)	0 (0)	NA
	First degree SCD <35 yrs (n=66)	Minor	0 (0)	0 (0)	NA	2 (25)	3 (19)	1.000
	Second degree ARVC (n=66)	Minor	0 (0)	0 (0)	NA	0 (0)	1 (6)	1.000

6 Abbreviations: as Table 1

7 **Supplementary Table 4. List of pathogenic variants**

8

Gene	Nucleotide change	Amino acid change	Class	Total (n)	Proband (n)	Relative (n)	ARVC (n)
DSC2	c.154+1G>A	p.?	4	1	1	0	1
DSG2	c.137G>A	p.Arg46Gln	5	2	0	2	1
	c.523+2T>C	p.?	4	1	1	0	1
DSP	c.478C>T	p.Arg160*	5	3	1	2	2
PKP2	c.1132C>T	p.Gln378*	5	1	1	0	1
	c.1170+4_1170+7delAGTG	p.?	4	1	1	0	1
	c.1211dup	p.Val406Serfs*4	5	3	1	2	2
	c.1237C>T	p.Arg413*	5	2	1	1	1
	c.1369_1372delCAAA	p.Gln457*	5	2	0	2	1
	c.1378+1G>C	p.?	5	2	0	2	0
	c.148_151delACAG	p.Thr50Serfs*61	5	3	1	2	1
	c.1613G>A	p.Trp538*	5	2	0	2	0
	c.1643delG	p.Gly548Valfs	5	1	0	1	0
	c.1760delT	p.Val587fs*69	5	1	0	1	1
	c.1803delC	p.Asp601fsGlufs*55	5	1	1	0	1
	c.1844C>T	p.Ser615Phe	4	1	0	1	1
	c.1849C>T	p.Gln617*	5	1	1	0	1
	c.2013delC	p.Lys672Argfs*12	5	2	1	1	1
	c.2146-1G>C	p.Met716fs	5	4	1	3	3
	c.218dup	p.Gln74fs*83	5	2	0	2	0
	c.2197_2202delCACACCinsG	p.His733Alafs*8	5	3	1	2	2
	c.235C>T	p.Arg79*	5	3	1	2	2
	c.2386T>C	Cys796Arg	5	2	0	2	1
	c.2489+1G>A	p.?	5	4	1	3	1
	c.2489+4A>C	p.?	5	3	1	2	3
	c.2509delA	p.Ser837Valfs*94	5	1	0	1	0
	c.2544G>A	Trp848*	5	2	0	2	0
	c.337-2A>T	p.?	5	1	1	0	1
	c.397C>T	p.Gln133*	5	3	1	2	1
	c.968_971delAGGC	p.Gln323fs	5	3	1	2	2
	deletion exon 1-14	p.?	5	1	0	1	0
	deletion exon 1-4	p.?	5	3	0	3	1
	deletion exon 10	p.?	4	1	0	1	1
	deletion exon 8-14	p.?	5	1	1	0	1
Total (n)				67	20	47	36

9

10 The adjudication of genetic variants was done by consensus of a team of specialists in cardiac genetics from
 11 both our institutions according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines¹, as
 12 previously described.² Variants classified as pathogenic (class 5) or likely pathogenic (class 4) were considered
 13 as disease causing mutations in the clinical evaluation.

14 Abbreviations: *DSC2* = desmocollin-2, *DSG2* = desmoglein-2, *DSP* = desmoplakin, *PKP2* = plakophilin-2.

15

16 ¹Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E,
 17 Voelkerding K, Rehm HL and Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence
 18 variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and
 19 the Association for Molecular Pathology. Genetics in medicine: official journal of the American College of
 20 Medical Genetics. 2015;17:405-24.

21

22 ²van Lint FHM, Murray B, Tichnell C, Zwart R, Amat N, Lekanne Deprez RH, Dittmann S, Stallmeyer B,
 23 Calkins H, van der Smagt JJ, van den Wijngaard A, Dooijes D, van der Zwaag PA, Schulze-Bahr E, Judge DP,
 24 Jongbloed JDH, van Tintelen JP and James CA. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Associated
 25 Desmosomal Variants Are Rarely De Novo. Circ Genom Precis Med. 2019;12:e002467.

26

27 **Supplementary Table 5. Performance of the expert panel**

28

UMC Utrecht	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Johns Hopkins	Expert 1	Expert 2	Expert 3
Expert 1	0.89	0.81	0.83	Expert 1	0.90	0.87	0.89
Expert 2	0.81	0.94	0.83	Expert 2	0.87	0.91	0.92
Expert 3	0.83	0.83	0.85	Expert 3	0.89	0.92	0.94

29

30 Values are weighted Cohen's K

31

Supplementary table 6A – Overview of false positive cases

Patient	Clinical Task Force Criteria	Expert review
FP1 Female 55 yrs.	Total score = 5 - TAD ≥55ms - CMR major criterion - RV angiography major criterion - Sustained VT LBBB sup. Axis - Sustained VT RBBB	Panel diagnosis: myocarditis <i>Although CMR and RV angiography technically fulfill major TFC for ARVC, blinded expert review of the CMR images show a biventricular dilated cardiomyopathy caused by non-specific myocarditis. Biopsy was negative for ARVC or sarcoidosis. Patient died after 6.26 years of follow-up, autopsy showed non-specific inflammation and fibrosis.</i>
FP2 Male 57 yrs.	Total score = 4 - TAD ≥55ms - SAECG LP+ - Holter >500 PVC - CMR major	Panel diagnosis: idiopathic PVCs <i>Asymptomatic, negative family history, PVCs seen during arthroscopy. PVCs originating from RV apex. Not inducible during EPS. Blinded expert review of the CMR showed that the RV dyskinesia was caused by tethering (normal variant). During limited follow-up (0.18 years) no additional signs of ARVC.</i>
FP3 Male 69 yrs.	Total score = 4 - SAECG LP+ - Holter >500 PVCs - Echo minor - CMR major	Panel diagnosis: idiopathic PVCs <i>Idiopathic PVCs in combination with RV enlargement. Blinded expert review of CMR images showed no wall motion abnormalities therefore refuting ARVC. During 7.79 years of follow-up no additional signs of ARVC.</i>
FP4 Female 29 yrs.	Total score = 4 - SAECG LP+ - Holter >500 PVCs - ARVC in first degree relative	Panel diagnosis: idiopathic PVCs <i>Idiopathic PVCs. Father diagnosed with ARVC, however, patient was proven negative for the family mutation. During 0.86 years of follow-up stable, no additional signs of ARVC.</i>
FP5 Female 50 yrs.	Total score = 4 - SAECG LP+ - Holter >500 PVCs - CMR major criterion	Panel diagnosis: idiopathic PVCs <i>Second opinion for ARVC diagnosis. Frequent PVCs and CMR major criterion overruled by blinded expert review of the images as there were no regional wall motion abnormalities. No follow-up available.</i>
FP6 Female 45 yrs.	Total score = 4 - TWI V3 and V4 - Holter >500 PVC - PLN mutation (not in TFC) - ARVC in first degree relative	Panel diagnosis: at risk of ARVC <i>PLN mutation carrier with systemic scleroderma and pulmonary hypertension (PAP 27 mmHg). Mother was diagnosed with ARVC. At presentation besides PVC count and limited T wave inversion on ECG (V3 and V4) no signs of ARVC. During 6.52 years of follow-up no arrhythmias or structural disease, on sequential echocardiography studies no signs of pulmonary hypertension. As the extend of precordial T-wave inversions increased during follow-up the patient was treated as ARVC and received an ICD for primary prevention.</i>

FP7 Male 22 yrs.	Total score = 4 - CMR major criterion - SCD in first degree relative age 19, ARVC on autopsy	Panel diagnosis: at risk of ARVC <i>Brother had SCD at age 19, ARVC diagnosis on autopsy. Patient is asymptomatic and mutation negative. No signs of ARVC on ECG, no PVC or arrhythmias. Blinded expert review of CMR was inconclusive due to artifacts. During 3.49 years of follow-up no signs of ARVC.</i>
FP8 Male 24 yrs.	Total score = 4 - TWI V1-V2 - SAECG LP+ - PKP2 mutation - ARVC in first degree relative	Panel diagnosis: at risk of ARVC <i>Family history of ARVC, PKP2 mutation carrier, asymptomatic. TWI V1-2. SAECG LP + but no TAD on ECG and no sign of LP or scarring on EPS. No arrhythmias inducible. Holter and exercise test were unremarkable. During 5.53 years of follow-up patient remained asymptomatic and had no additional signs of ARVC.</i>
FP9 Female 46 yrs.	Total score = 4 - SAECG LP+ - Holter >500 PVC - ARVC on autopsy in first degree relative	Panel diagnosis: at risk of ARVC <i>First degree relative with SCD at age 40, diagnosed as ARVC on autopsy. Patient showed >500 PVCs per 24h, SAECG LP+ but ECG was unremarkable. No other ARVC features. Genetic testing not performed. During 8.03 years of follow-up no additional signs of ARVC.</i>
FP10 Male 35 yrs.	Total score = 4 - TAD ≥55ms - Holter >500 PVCs - CMR major criterion	Panel diagnosis: other <i>Referred for evaluation because of symptomatic PVCs and family history of SCD. Although technically fulfilling TFC criteria, patient was known with dextrocardia, situs inversus and VSD repair at age 2. SCD at age 50 in father with known with 3-vessel disease was during exercise.</i>

Supplementary table 6B – Overview of false negative cases

Patient	Clinical Task Force Criteria	Expert review
FN1 Female 29 yrs.	Total score = 3 - Holter >500 PVCs - PKP2 mutation - ARVC in first degree relative - SCD in Father and uncle	Panel diagnosis: ARVC <i>Expert review of CMR showed dilated RV, but no regional wall motion abnormalities therefore no major criterion. At time of evaluation T-wave inversion in V1, III and AVF, but one year later additionally in V2. During 9.25 years of follow-up there was progression of disease, 1.5 years after evaluation regional RV dyskinesia was seen on RV angiography and a tissue biopsy showed fibrofatty replacement consistent with ARVC. Primary prevention ICD was placed.</i>
FN2 Male 52 yrs.	Total score = 1 - Holter >500 PVCs	Panel diagnosis: ARVC <i>Referred because of symptomatic PVCs from RV. No VT observed but cardiac syncope with loss of consciousness 6 months prior to evaluation. Although no criterion fulfilled on initial CMR report, blinded expert review of CMR fulfilled a major criterion with RV dilatation and regional dyskinesia. No follow-up available.</i>
FN3 Female 49 yrs.	Total score = 3 - CMR minor criterion - ARVC in first degree relative - PLN mutation (not in TFC)	Panel diagnosis: ARVC <i>Non-sustained VT (182 bpm) on Holter, no criterion fulfilled as morphology could not be objectified. Small aneurysm in RV on echocardiography. Regional dyskinesia and fatty infiltration RV with reduced ejection fraction suggestive of ARVC on blinded expert review of CMR (minor criterion). Low-voltage areas RV basal to mid-anterior inferior on EPS. Tissue biopsy fatty infiltration but inconclusive. During 5.44 years of follow-up, no sustained VT. Primary prevention ICD was placed 1 year after evaluation.</i>
FN4 Female 27 yrs.	Total score = 3 - TWI V1-3 - TAD ≥55ms - SAECG LP +	Panel diagnosis: ARVC <i>Patient experienced SCA during exercise and received an ICD. Blinded expert CMR review was inconclusive due to ICD artifacts, but on ECG TWI V1-3 and TAD. RV angiography showed mild regional hypokinesia in RV not fulfilling criterion. Coronary angiogram was unremarkable. Patient was lost to follow-up.</i>
FN5 Female 61 yrs.	Total score = 2 - TAD ≥55ms - SAECG LP+ - Holter >500 PVCs - VT from RVOT	Panel diagnosis: ARVC <i>Patient experienced several syncopal episodes prior to evaluation and a remote family history of ARVC (eight cousins, 3rd degree relatives). Echocardiography showed dilated RV with mild global dysfunction. Blinded expert review of CMR showed microaneurysms and fat infiltration in RV wall suggestive of ARVC but not fulfilling criterion. Patient was lost to follow-up.</i>

FN6
Female
30 yrs.

Total score = 3

- TWI V1-3
- Holter >500 PVCs
- VT LBBB inferior axis

Panel diagnosis: ARVC

Strictly fulfilling only a major ECG and minor arrhythmia criterion. No imaging criteria as blinded expert review of CMR was inconclusive due to artifacts. RV angiogram showed regional RV hypokinesis not fulfilling a criterion. During EPS sustained VT with LBBB inferior axis morphology was inducible, and showed evidence of LP and scarring in RV suggestive of ARVC. Tissue biopsy inconclusive and gene panel was negative. Patient received an ICD for secondary prevention, during 8.33 years of follow-up she had several recurrences of appropriately ICD treated VT justifying amiodarone and 4 VT ablations. She did not have any recurrences after epicardial ablation.

FN7
Female
48 yrs.

Total score = 3

- TWI V4 and 5
- TAD \geq 55ms
- Holter >500 PVCs

Panel diagnosis: ARVC

Echocardiography showed mild RV dilatation, severe RV dysfunction, but no regional WMA. Blinded expert review of CMR showed RVEF of 35%, no regional wall motion abnormalities but late gadolinium enhancement suggestive of ARVC. During EPS only VF was induced. Gene panel was negative. Patient received an ICD shortly after evaluation. During 1.0 year of follow-up two episodes of non-sustained VT on ICD monitoring.

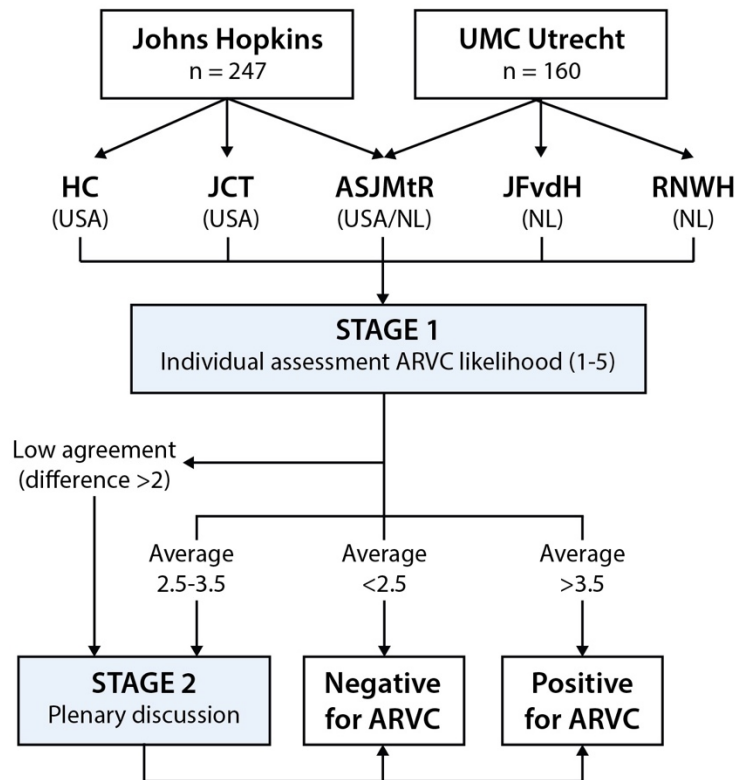
38 **Supplementary Table 7 Probability of ARVC depending on the fulfilled criteria**

Example patients, all with a TFC score of 4						
Patient 1 (TFC = 4)		Patient 2 (TFC = 4)		Patient 3 (TFC = 4)		
<ul style="list-style-type: none"> - Major imaging criterion - TAD≥55ms (minor) - >500 PVCs on 24h Holter (minor) 		<ul style="list-style-type: none"> - TWI V1-2 (minor) - >500 PVCs on 24h Holter (minor) - Pathogenic <i>PKP2</i> variant (major) 		<ul style="list-style-type: none"> - TWI V1-3 (major) - VT LBBB superior axis (major) 		
Step 1: Calculate Ln(odds) for ARVC						
Patient:	Intercept +	Structural x1.54 +	Repolarization x2.67 +	Depolarization x1.23 +	Arrhythmia x2.50 +	Family history x1.73 = Ln(odds)
1:	-8.21 +	2 x1.54 +	0 x2.67 +	1 x1.23 +	1 x2.50 +	0 x1.73 = -1.40
2:	-8.21 +	0 x1.54 +	1 x2.67 +	0 x1.23 +	1 x2.50 +	2 x1.73 = 0.44
3:	-8.21 +	0 x1.54 +	2 x2.67 +	0 x1.23 +	2 x2.50 +	0 x1.73 = 2.14
Step 2: Transform Ln(odds) to predicted probability for ARVC						
Patient:	Exp(Ln(Odds)) / (1+Exp(Ln(Odds)))				=	Predicted probability
1:	Exp(-1.40) / (1+Exp(-1.40))				=	20%
2:	Exp(0.44) / (1+Exp(0.44))				=	61%
3:	Exp(2.14) / (1+Exp(2.14))				=	89%

39 Results from multivariable logistic regression model, with major criteria scored as 2 and minor as 1 point. Intercept -8.21 (S.E. 1.23), C-statistic
 40 0.97, Brier 0.039, internal validation using 1000 bootstrap samples showed a calibration slope of 0.92. Abbreviations as per Table 2.
 41

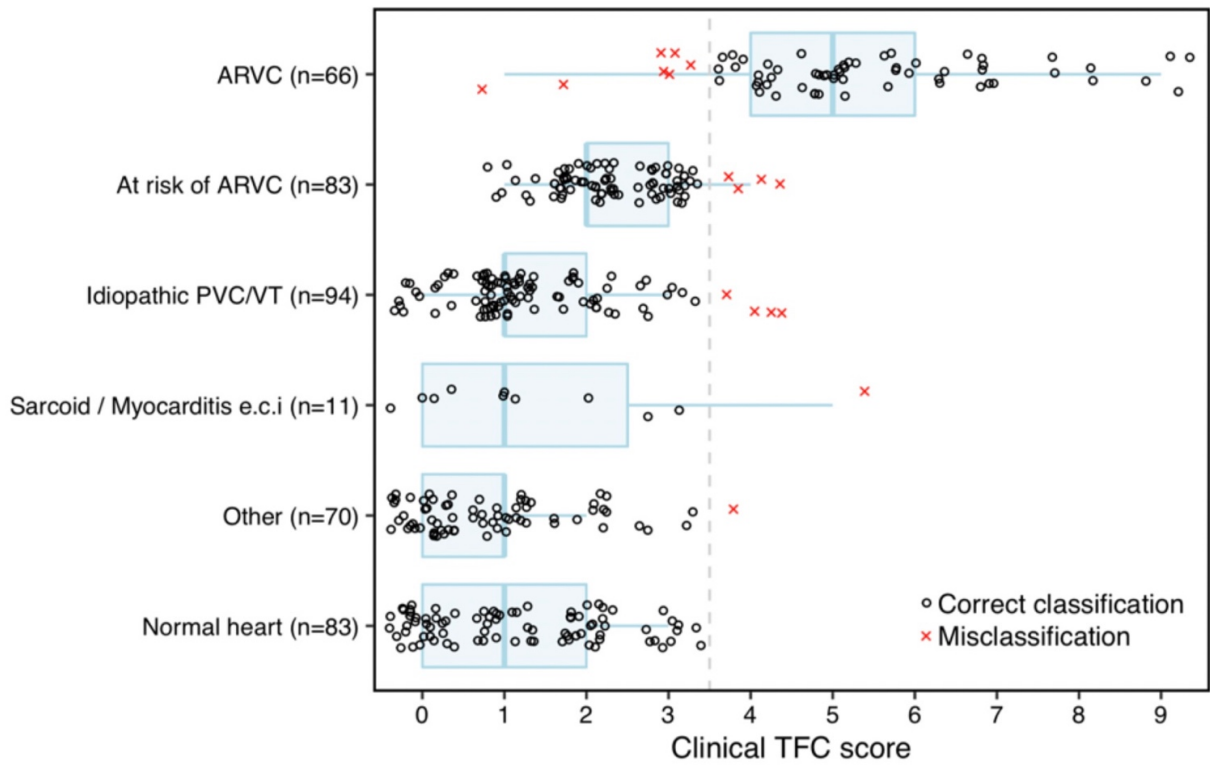
Supplementary Figure 1: Flowchart of the expert panel protocol.

Legend: A staged decision-making process was utilized, in which every expert independently scored presence or absence of ARVC for every patient on a scale from 1 to 5. Patients with disagreement (>2 scale steps difference) or unclear diagnosis (average 2.5-3.5) were discussed in a plenary session to obtain final consensus classification. Abbreviations: ARVC=Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy; UMC=University Medical Centre.



Supplementary Figure 2. Alternative diagnosis and misdiagnosis by 2010 TFC

Legend: Box plot with jitter plot overlay. Subjects are grouped by their diagnosis. Observed clinical TFC scores are plotted on the X-axis. Dotted line represents cut-off value of the clinical TFC score for classification of ARVC. Subjects depicted by red crosses are misclassified by the TFC.



Article 2

A New Prediction Model for Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Julia Cadrin-Tourigny MD*^{1,2}, Laurens P. Bosman MD*^{3,4}, Anna Nozza MSc⁵, Weijia Wang MD¹, Rafik Tadros MD PhD², Aditya Bhonsale MD¹, Mimount Bourfiss MD⁴, Annik Fortier MSc⁵, Øyvind H. Lie MD⁶, Ardan M. Saguner MD⁷, Anneli Svensson MD⁸, Antoine Andorin MD², Crystal Tichnell MGC¹, Brittney Murray MS¹, Katja Zeppenfeld MD PhD⁹, Maarten P. van den Berg MD PhD¹⁰, Folkert W. Asselbergs MD PhD^{3,4,11}, Arthur A.M. Wilde MD PhD¹², Andrew D. Krahn MD¹³, Mario Talajic MD², Lena Rivard MD², Stephen Chelko PhD¹, Stefan L. Zimmerman MD¹⁴, Ihab R. Kamel MD PhD¹⁴, Jane E. Crosson MD¹, Daniel P. Judge MD¹, Sing-Chien Yap MD PhD¹⁵, Jeroen F. Van der Heijden MD PhD⁴, Harikrishna Tandri MD¹, Jan D.H. Jongbloed PhD¹⁶, Marie-Claude Guertin PhD⁵, J. Peter van Tintelen MD PhD^{3,17}, Pyotr G. Platonov MD PhD¹⁸, Firat Duru MD⁷, Kristina H. Haugaa MD PhD⁶, Paul Khairy MD PhD², Richard N.W. Hauer MD PhD³, Hugh Calkins MD¹, Anneline S.J.M. te Riele MD PhD^{†3,4}, Cynthia A. James PhD^{†1}

* Denotes co-first authorship

† Denotes co-last authorship

¹ Department of Medicine, Division of Cardiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, United States of America

² Cardiovascular Genetics Center, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, Canada

³ Netherlands Heart Institute, Utrecht, The Netherlands

⁴ Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁵ Montreal Health Innovations Coordinating Center, Montréal, Canada

⁶ Department of Cardiology and Center for Cardiologial Innovation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway and University of Oslo, Oslo, Norway

⁷ Department of Cardiology, University Heart Center Zurich, Zurich, Switzerland

⁸ Department of Cardiology and Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

⁹ Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

¹⁰ Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

¹¹ Institute of Cardiovascular Science and Institute of Health Informatics, Faculty of Population Health Sciences, University College London, London, United Kingdom

¹² Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Heart Center; Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam, The Netherlands

¹³ Department of Cardiology, University of British Columbia, Vancouver, Canada

¹⁴ The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, United States of America

¹⁵ Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

¹⁶ Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁷ Department of Clinical Genetics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

¹⁸ Department of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden

Corresponding Author

Dr. Cynthia James, PhD, ScM

Johns Hopkins ARVD/C Program, Division of Cardiology, Johns Hopkins School of Medicine Carnegie 568D

600 N. Wolfe St. Baltimore, MD 21287

Phone: 443-287-5985, Fax: 410-502-9148

Email: cjames7@jhmi.edu.

Abstract

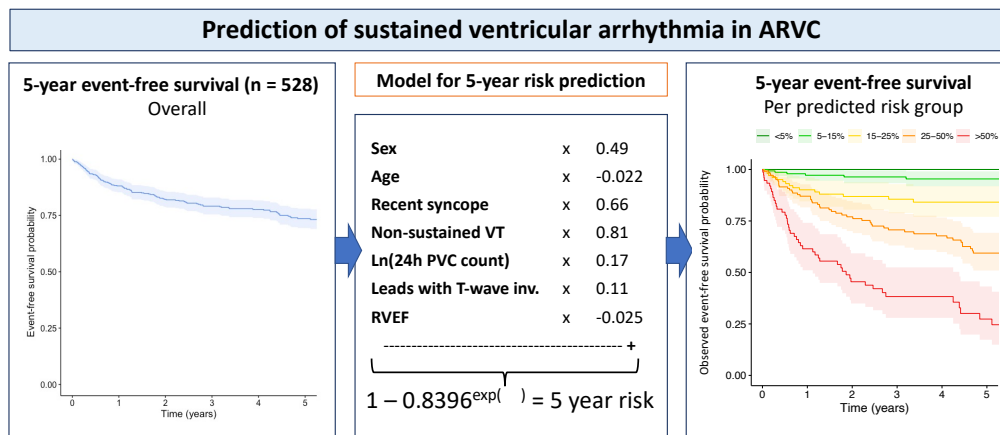
Aims: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVC) is characterized by ventricular arrhythmias (VA) and sudden cardiac death (SCD). We aimed to develop a model for individualized prediction of incident VA/SCD in ARVC patients.

Methods and Results: 528 patients with a definite diagnosis and no history of sustained VA/SCD at baseline, aged 38.2 ± 15.5 years, 44.7% male, were enrolled from five registries in North America and Europe. Over 4.83 (IQR 2.44-9.33) years of follow-up, 146 (27.7%) experienced sustained VA, defined as SCD, aborted SCD, sustained ventricular tachycardia, or appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy. A prediction model estimating annual VA risk was developed using Cox regression with internal validation. Eight potential predictors were pre-specified: age, sex, cardiac syncope in the prior 6 months, non-sustained ventricular tachycardia, number of premature ventricular complexes in 24 hours, number of leads with T-wave inversion, and right and left ventricular ejection fractions (LVEF). All except LVEF were retained in the final model. The model accurately distinguished patients with and without events, with an optimism corrected C-index of 0.77 [95% CI 0.73-0.81]) and minimal over-optimism (calibration slope of 0.93 [95% CI 0.92-0.95]). By decision curve analysis, the clinical benefit of the model was superior to a current consensus-based ICD placement algorithm with a 20.3% reduction of ICD placements with the same proportion of protected patients ($p < 0.001$).

Conclusion: Using the largest cohort of patients with ARVC and no prior VA, a prediction model using readily available clinical parameters was devised to estimate VA risk and guide decisions regarding primary prevention ICDs.

Keywords: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, implantable cardioverter-defibrillators, sudden cardiac death, ventricular arrhythmias

Summary Figure



Legend: ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; VT = ventricular tachycardia; PVC = Premature ventricular complex; Inv, inversion; RVEF = right ventricular ejection fraction.

Introduction

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVC) is an inherited cardiomyopathy characterized by progressive fibrofatty replacement of the myocardium which predisposes patients to ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD). Once the diagnosis is established, a primary goal of management is prevention of SCD, for which implantable cardioverter-defibrillators (ICD) are a common consideration. There is agreement that most ARVC patients with a prior history of sustained ventricular arrhythmia (VA) or resuscitated sudden cardiac arrest (SCA) benefit from secondary prevention ICDs.¹²⁹ However, for the primary prevention population, there is no established risk stratification scheme.

Over the past two decades, multiple attempts have been made to identify factors associated with VA in this clinically challenging population.^{89,97,130} While these studies have significantly contributed to our understanding of clinical, demographic, and behavioural factors associated with arrhythmic risk, the relatively small patient populations provided insufficient statistical power to assess the independent predictive value of potentially correlated risk factors.¹³¹

To overcome this important limitation, we assembled a large cohort of patients with ARVC from 5 registries (Johns Hopkins, Dutch, Nordic, Swiss, Canadian) without a history of sustained VAs at baseline. Our aim was 1) to develop a model for individualized prediction of incident sustained VA in patients with ARVC using readily available clinical variables; and 2) to compare this new model to a current consensus-based ICD placement algorithm.

Methods

Study Design

We conducted an observational, retrospective, longitudinal cohort study in accordance with the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) statement.¹³²

Study Population

The study population was drawn from 5 ARVC registries encompassing 14 academic centres (**Supplementary Table 1**) in 6 countries. Each registry is itself a longitudinal cohort study. From each registry, we included all patients who 1) were diagnosed with definite ARVC by the current 2010 Task Force Criteria (TFC)¹⁷ and 2) had not experienced spontaneous sustained VA or SCA at diagnosis. The study conforms to the Helsinki declaration and was approved by local ethics and/or institutional review boards.

Study Outcomes

The primary study outcome was the first sustained VA following diagnosis by the TFC. Sustained VA was defined as a composite of the occurrence of SCD, SCA, spontaneous sustained ventricular tachycardia (VT) (VT lasting ≥ 30 seconds at ≥ 100 bpm or with hemodynamic compromise requiring cardioversion), ventricular fibrillation/flutter (VF), or appropriate ICD intervention. The first episode of a rapid sustained VA (defined as SCD, SCA, VF, or VT > 250 bpm), heart transplantation, cardiovascular mortality, and all-cause mortality were also recorded.

Predictors

Potential predictors were pre-specified based on clinical experience and current literature

on arrhythmic risk stratification in ARVC including 1) a recent systematic review and meta-analysis¹³¹ and 2) the International Task Force Consensus (ITFC) Statement for Treatment of ARVD/C¹²⁹ and a recent analysis of the performance of its risk stratification algorithm.⁹⁰ Variables considered were: sex, age, recent (<6 months) cardiac syncope, non-sustained VT (NSVT), number of premature ventricular complexes (PVC) on 24-hour Holter monitoring, extent of T-wave inversion (TWI) on anterior and inferior leads, and right (RVEF) and left ventricular ejection fractions (LVEF). Each predictor variable was determined at the time of diagnosis, defined as one year before to one year after the date of diagnosis by TFC, but always prior to occurrence of the primary outcome.

Definitions of predictor variables are provided in **Supplementary Table 2**. In **Supplementary Table 3** we describe the rationale for selecting each predictor, as well as the rationale for excluding other variables.

Data Collection

Data were collected independently by each registry according to standard operating procedures (**Supplementary Table 4**). Outcomes were adjudicated at each centre via review of electrocardiogram (ECG) tracings, ICD interrogation tracings, as well as medical and death records. ECGs were interpreted through an ECG core laboratory by two cardiologists-electrophysiologists (JCT and RT) blinded to the rest of the data and outcomes. Genetic variants were adjudicated according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines by consensus of specialists in cardiac genetics (BM, JDHJ, JPvT, CAJ).¹³³

Statistical Analysis

Analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, North

Carolina) and RStudio version 1.1.414 (Boston, Massachusetts). Categorical variables were summarized as frequencies (percentages) and compared using Chi-Square or Fisher's exact tests, as appropriate. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR]), and compared using the independent sample t-test or Mann-Whitney U test. Follow-up duration was calculated from the date of diagnosis to the date of reaching the endpoint or censoring, which was defined as death from any other cause, heart transplantation, or the most recent follow-up visit at which the endpoint could be ascertained. The overall probability of survival free from sustained VA was estimated using the Kaplan-Meier method.

Missing Data

Potential bias from missing data was evaluated by comparing characteristics of patients with one or more missing predictor variables to patients with complete data. Missing quantitative values for RVEF and LVEF were imputed manually when qualitative assessment was present (as detailed in **Supplementary Table 4**). Other missing data were assumed to be missing at random and imputed using multiple imputation with chained equations.¹³⁴ The multiple imputation model included all pre-specified predictors as well as proband status, QRS duration, right ventricular volume, ICD carrier status, together with the outcome and a cumulative baseline hazard estimation.¹²⁶ A total of 25 imputed datasets were generated and the final inference estimations were combined using Rubin's rules.¹²⁷ A complete case analysis and an analysis without manual imputation of RVEF and LVEF were conducted as sensitivity analyses.

Model Development and Validation

The association between the pre-specified predictors and the primary outcome was

assessed using Cox regression. Proportional-hazard assumptions were verified as well as linearity of the association for continuous predictors. The final model was fitted using stepwise backward selection based on Akaike's Information Criterion.¹³² The discriminative performance of the model was measured using Harrell's C-statistic.

The model was validated using 200 bootstrap samples. The degree of optimism was estimated by the average calibration slope of the bootstrap samples.¹²⁵ Agreement between predicted and observed outcomes was evaluated graphically using calibration plots that incorporated grouped Kaplan-Meier estimates and the continuous hazard regression function.¹³⁵ Calibration analyses were repeated for patient subgroups including genotype and ICD status.

Model Presentation

For an individual patient, the risk of sustained VA was calculated using the following equation:

$$P(\text{VA at time } t) = 1 - S_0(t)^{\exp(LP)}$$

Where $S_0(t)$ is the baseline survival probability at time t (i.e. at 5 years), and LP (linear predictor) is the sum of the products of the predictors and associated coefficients for a given patient.

Clinical Utility

To assess the implications of our model in clinical practice, we compared performance of our model to that of the consensus-based algorithm for ICD placement published in the ITFC Statement for Treatment of ARVC.¹²⁹ First, we explored the clinical impact of potential thresholds for ICD implantation by evaluating the proportions of appropriate

and inappropriate treatment at each of these thresholds. Second, we performed a decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of our model. In this analysis, the clinical benefit was assessed by the “net benefit”; a weighted measure of the balance between appropriate and inappropriate ICD implantations.¹³⁶ A value of 0 indicates no benefit, while higher values indicate greater benefit.

Results

Study Population

The study population consisted of 528 patients with definite ARVC and no history of sustained VA or SCA at time of diagnosis. Almost half (n=236, 44.7%) of the population was male with an average age at diagnosis of 38.2±15.5 years. Probands (n=263, 49.8%), the first affected individual in a family seeking medical attention for ARVC, and family members (n=265, 50.2%) were equally represented. Two-thirds (n=340, 64.4%) of patients had a pathogenic or likely pathogenic variant (eg. mutation) in an ARVC-associated gene. Other clinical and demographic characteristics are summarized in **Table 1**. The study population had balanced representation from North America (n=259, 49.1%) and Europe (n=269, 50.9%). Characteristics of patients contributed by each registry are shown in **Supplementary Table 5**.

Overall, 390 (73.8%) patients had complete data for the pre-specified predictors. Missing data occurred for 6 of the 8 predictors: recent cardiac syncope (n=9, 1.7%), NSVT (n=58, 11.0%), PVC count (n=103, 19.5%), sum of TWI in anterior and inferior leads (n=22, 4.2%), RVEF (n=19, 3.6%) and LVEF (n=13, 2.5%).

Outcomes

During a median follow-up of 4.83 (IQR 2.44-9.33) years, 146 (27.7%) patients experienced the composite outcome, with a corresponding annual event rate of 5.6% (95% confidence interval [CI] 4.7-6.6). **Figure 1** shows the cumulative survival free from first sustained VA. As shown in the figure, events occurred throughout follow-up, with a cumulative event-free survival at 5 years of 73.6% (95% CI 69.4-78.0%). The most common first sustained VA was appropriate ICD therapy (n=102, 70.0%), followed by spontaneous sustained VT (n=35, 23.9%), SCA (n=6, 4.1%), and SCD (n=3, 2.0%). Rapid sustained VAs (VT with cycle length <240ms, SCA, or SCD) were experienced by 53 (10.0%) patients during follow-up at an annual event rate of 1.7% (95% CI 1.3-2.2). At last follow-up, 18 (3.4%) patients had died and 14 (2.7%) had undergone heart transplantation.

Model Development

Table 1 shows baseline characteristics of patients with and without sustained VA during follow-up. **Table 2** summarizes development of the risk prediction model. As shown in these tables, each pre-specified predictor had a significant ($p < 0.05$) univariable linear or log-linear relationship with the primary outcome. All predictors were, therefore, fitted into a multivariable model, after which stepwise backward selection was performed leading to the removal of LVEF from the final model. As a sensitivity analysis, we repeated this process 1) for patients with complete data and 2) without manual imputation for RVEF. As can be appreciated from **Supplementary Table 6**, this resulted in inclusion of the same predictor variables (i.e. excluding LVEF) with only small changes to the coefficients in the resulting model.

The following formula allows for the calculation of the 5-year risk of sustained VA:

$$P(\text{VA at 5 years}) = 1 - 0.8396^{\exp(LP)}$$

Where:

$LP = 0.488 * \text{sex} - 0.022 * \text{age} + 0.657 * \text{history of recent cardiac syncope} + 0.811 * \text{history of NSVT} + 0.170 * \ln(\text{24 hour PVC count}) + 0.113 * \text{Sum of anterior and inferior leads with TWI} - 0.025 * \text{RVEF}$.

Supplementary Table 7 provides the probability of survival ($S_0(t)$) at 1, 2, 3, and 4 years to facilitate calculating risk for shorter time durations.

Supplementary Table 8 illustrates the use of this risk calculator in 3 patients from our cohort. Instructions for accessing a preliminary version of a planned online application are provided below the table.

Model Validation

The optimism-corrected C-statistic of the predictive model was 0.77 (95% CI 0.73-0.81). Internal validation with bootstrapping revealed a calibration slope of 0.93 (95% CI 0.92-0.95), reflecting a small degree of over-optimism. **Figure 2** presents a graphical representation of calibration, showing good overall agreement between the predicted and observed 5-year risk. Calibration plots showing similarly good agreement for shorter follow-up durations can be found in **Supplementary Figure 1**. Additional calibration plots for patients stratified by ICD carrier status and genotype are presented in **Supplementary Figure 2**. As can be appreciated from this figure, predicted and observed 5-year risk remained concordant in these patient subgroups.

Clinical Utility

To assess the implications of our model in clinical practice, we explored the impact of potential 5-year VA risk thresholds for ICD implantation in our model vs. the ITFC consensus algorithm (i.e. ICD implantation in those with an ITFC class I/IIa indication).¹²⁹ This is laid out in **Figure 3**. As can be appreciated from the 2 last columns of **Supplementary Table 9**, applying the ITFC algorithm would have resulted in treating 355 (67.2%) patients and protecting 131 (89.9%) of those who subsequently developed VA. In comparison, to provide the same level of protection (89.9%), our model would result in the implantation of 283 (53.6%) ICDs, thereby reducing the total number of ICD implants by 20.3% [(355-283)/355] ($p<0.001$).

We subsequently compared the clinical performance of our model to the ITFC algorithm using decision curve analysis. As shown in **Figure 4**, our proposed model was associated with the highest net benefit within the entire range of potential treatment thresholds for ICD placement. This suggests superiority in clinical practice regardless of implantation threshold.

Discussion

Main Findings

We developed and internally validated the first prediction model to generate individualized risk estimates for sustained VA in patients with ARVC. This model accurately distinguished patients who had incident sustained VA during follow-up from those who did not using seven non-invasive parameters that are readily available to the clinician. Predicted and observed risks were concordant both in the overall population

and in key patient subgroups. In addition, the model compared favourably to a clinically available treatment algorithm, suggesting greater utility in everyday clinical practice.

Prior Studies

This work builds upon numerous efforts in the ARVC community directed towards optimization of arrhythmic risk stratification. Indeed, selection of pre-specified predictors was based on a meta-analysis that included 45 studies examining the association of clinical and demographic characteristics with ventricular arrhythmias.¹³¹ Despite this wealth of data, a lack of systematically analysed results complicates their translation to clinical care. Interpretation of the results of prior studies has been significantly hampered by limited sample sizes and heterogeneous study populations.¹³¹ In addition, none of the prior studies were designed to derive a prediction model that can be applied to clinical care. The 2015 ITFC Statement for Treatment of ARVC was a major step forward in consolidating the literature and proposing an algorithm for ICD placement.¹²⁹ Nevertheless, the ITFC recommendations were based on expert opinion and provided only risk strata with a crude estimate of risk. Opportunities for improvement were subsequently raised.⁹⁰ Therefore, to the present day, there is no uniformly accepted risk stratification algorithm for ARVC.

Model Development and Validation

In order to be widely applicable, a risk stratification algorithm should be derived from a broad population, simple, and easy to use. As such, we assembled the largest cohort to date of ARVC patients from multinational transatlantic registries, and measured seven easily available clinical parameters. Our model showed good discrimination between those with vs. without sustained VA (as indicated by the C-statistic), and good agreement

between observed and predicted sustained VA risk (as determined by the calibration plots). In addition, sensitivity analyses revealed that the relationships between predictors and outcome were comparable in key patient subgroups.

The Need for Accurate VA Risk Prediction in ARVC

Our study quantifies the high rate of VA events in ARVC patients without a pre-existing history of sustained VA (5.6% per year). While this event rate is significantly higher than for other types of non-ischemic cardiomyopathies, it is comparable to previous studies in primary prevention ARVC populations, which reported annual event rates of 2-10%.^{97,137} Faced with this high event rate, many clinicians would agree that the majority of patients with definite ARVC benefit from ICD placement. However, ICD placement has significant drawbacks in this usually young and active population, including a considerable risk of complications and inappropriate interventions.¹³⁸ Appropriate patient selection is thus of paramount importance.

Clinical Utility

The greatest clinical utility of our model lies in the accurate individualized quantification of arrhythmic risk. By treating VA risk as a continuum instead of dividing patients into high-, intermediate- and low-risk strata, we provide prognostic information that can aid clinical decision-making for prophylactic ICD placement. Importantly in this high-risk population, our model can help the clinician identify those who would fare well without an ICD. Of note, our study does not aim to prescribe ICD placement for a given patient. Instead, we seek to provide the clinician and patient with the necessary data to facilitate well-informed shared clinical decision-making.

While the acceptable risk threshold is undefined, our model performed better than the current consensus-based algorithm at any risk threshold. Importantly, our model results in a 20.3% reduction of ICD placement compared to the ITFC consensus algorithm while protecting as many patients with VA events. Therefore, we believe that the model has the potential to set the standard for everyday clinical decision-making for primary prevention ICDs in patients with ARVC. To facilitate this, we anticipate making our model available online as a “risk calculator”. Such a tool has had considerable clinical utility for arrhythmic risk prediction in hypertrophic cardiomyopathy.^{1,139} It is important to recognize that ARVC is a progressive condition. Thus, patients should be periodically re-stratified with RV function assessment, ECG, and heart rhythm monitoring every 1-2 years as suggested in a recent expert consensus document¹²⁹. We provided risk estimates to facilitate shorter-term prediction and calibration plots establishing concordance between predicted and observed events over these shorter timeframes (**Supplementary Table 7 and Supplementary Figure 1**).

Limitations and Future Directions

Our study population was drawn from academic centres across Northern Europe and North America. Consistent with this, patients were predominantly Caucasian and pathogenic variants were primarily identified in *PKP2*. Results should consequently be extrapolated with caution to patients of other ethnic background or genotypes. Our ascertainment from tertiary care settings may have created a referral bias that could lead to overestimation of VA risk in a community-derived population. These limitations highlight the importance of external validation studies that include patients from

community settings and with a diversity of ethnic backgrounds and genotypes. As in similar studies, we used a surrogate composite endpoint that included appropriate ICD therapy to infer risk of SCD. While most clinicians agree that ICD-treated VA represents a severe event, ICD therapies are an imperfect substitute for SCD.¹⁴⁰ To address these limitations, we stratified the population by prophylactic ICD placement and demonstrated the model performed similarly well (**Supplementary Figure 2**). There is certainly room for further iterations of the model by including other predictors. One of them is inducibility on programmed ventricular stimulation (PVS). The characteristics of the 214 (40.7%) patients who underwent PVS in our cohort with regards to the presence or absence of inducibility is presented in **Supplementary Table 10**.

Conclusion

Based on the largest cohort to date of ARVC patients with no sustained VA history at diagnosis, we present a new prediction model to generate individualized estimates of the risk of incident VA. This model, based on readily available clinical parameters, performs better than the current consensus guideline and has the potential to set the standard for prophylactic ICD placement in ARVC.

Funding

This work was supported by the Canadian Heart Rhythm Society George Mines Traveling Fellowship to JCT; the Montreal Heart Institute Foundation “Bal du Coeur” bursary to JCT; by a grant from the Fondation Leducq’ [grant number 16 CVD 02] to HC; the Dutch Heart Foundation [grant numbers 2015T058 to ASJMtR; CVON2015-12

eDETECT; 2012-10 PREDICT; CVON PEDICT Young Talent Program to ASJMtR]; the Netherlands Organisation for Scientific Research [040.11.586 to CAJ]; the Netherlands Heart Institute [project 06901]; the Swiss National Science Foundation [320030_160327]; the UMC Utrecht 2017 Alexandre Suerman Stipend to MB; and the UMC Utrecht Fellowship Clinical Research Talent to ASJMtR. The Johns Hopkins ARVD Program is supported by the Dr. Francis P. Chiaramonte Private Foundation, the Leyla Erkan Family Fund for ARVD Research, the Dr. Satish, Rupal, and Robin Shah ARVD Fund at Johns Hopkins, the Bogle Foundation, the Healing Hearts Foundation, the Campanella family, the Patrick J. Harrison Family, the Peter French Memorial Foundation, and the Wilmerding Endowments. The Zurich ARVC Program is supported by grants from the Georg und Bertha Schwyzer-Winiker Foundation, the Baugarten Foundation, and the Swiss Heart Foundation. The Johns Hopkins ARVD Program and the Zurich ARVC Program are also supported by a joint grant from the Leonie-Wild Foundation. Drs. Tadros and Talajic are supported by the Marvin and Philippa Carsley Chair of Medicine.

Acknowledgements

We thank Rob Roudijk, MD and Freyja van Lint, MD for data collection. We thank the ARVC patients and families who have made this work possible.

Conflict of interest statement

Dr. Calkins is a consultant for Medtronic Inc. and St. Jude Medical / Abbott. Dr. Calkins receives research support from Boston Scientific Corp. Ms. Tichnell and Dr. James receive salary support from this grant. Dr. James has received funding for an invited lecture from Abbott. Dr. Tandri receives research support from Abbott. Dr. Wilde receives personal fees from Audentes. Dr. Saguner received lecture honoraria from Boston Scientific Corp. The rest of the authors have no conflicts of interest.

References

1. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227-37.
2. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1485-96.
3. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NA, 3rd, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010;122(12):1144-52.
4. Schuler PK, Haegeli LM, Saguner AM, Wolber T, Tanner FC, Jenni R, Corti N, Luscher TF, Brunckhorst C, Duru F. Predictors of appropriate ICD therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care center. *PloS one*. 2012;7(9):e39584.
5. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, Hauer RNW, Asselbergs FW, teRiele A. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm*. 2018.
6. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73.
7. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European heart journal*. 2010;31(7):806-14.
8. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, Judge DP, Kamel IR, Zimmerman SL, Tandri H, Calkins H, James CA. Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement Risk Stratification Algorithm for Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2018;11(2):e005593.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation

of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(5):405-24.

10. van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Statistics in medicine*. 1999;18(6):681-94.

11. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in medicine*. 2011;30(4):377-99.

12. Rubin D. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. United states: John Wiley and sons; 1987.

13. Steyerberg EW, SpringerLink (Service en ligne). *Clinical prediction models a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer; 2009. 1 texte électronique p.

14. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38.

15. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *Bmj*. 2016;352:i6.

16. Folino AF, Buja G, Bauce B, Thiene G, dalla Volta S, Nava A. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2002;25(9):1285-92.

17. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AA, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart rhythm*. 2016;13(2):443-54.

18. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, Omar RZ, Elliott PM. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes I. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.

19. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.

20. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, Shalaby A, Schaechter A, Subacius H, Kadish A. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation I. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*. 2006;113(6):776-82.

Figure Legends

Figure 1. Cumulative survival free from sustained ventricular arrhythmia. Plotted is the cumulative event-free survival for any ventricular arrhythmia (VA) with 95% confidence intervals (shaded area). Dotted line represents cumulative 5-year survival.

Figure 2. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 5-year risk of the primary outcome. Triangles represent binned Kaplan-Meier estimates with 95% confidence intervals for quintiles of predicted risk. Straight line is the continuous calibration hazard regression. Dotted line represents perfect calibration. Spike histogram on the X-axis reflects the number of patients with a predicted risk corresponding to the X-axis value. Abbreviations: Ventricular arrhythmia = VA.

Figure 3. Outcomes of patients associated with model-based ICD implantation thresholds. The implications of implanting an ICD in all (left bar) or none (second-to-right bar) of the patients are shown, as well as the implications of treating all patients as per ITFC (far right bar). The rest of the bars show the impact of using different ICD placement thresholds based on the risk calculated by our model. Each bar represents the complete cohort (n=528) and colour coding represents the proportion of patients experiencing sustained VA (red) or absence thereof (blue) as well as the placement (solid colours) versus the non-placement (striped colours) of an ICD. The black triangles represent the number of ICDs needed to protect one patient developing VA, with a horizontal dotted line for the reference value (i.e. treatment as per ITFC). Left Y-axis

denotes proportion of patients (corresponding to the colour coding); right Y axis denotes the number of ICDs needed to protect one patient (corresponding to the black triangles). Abbreviations: ICD = implantable cardioverter-defibrillator; ICD:VA = ratio of ICD placements required to protect one patient developing ventricular arrhythmia (VA); ITFC = International Task Force Consensus Statement.

Figure 4: Decision curve analysis comparing the clinical utility of our model (red dotted line) to the ITFC algorithm (blue dotted line). The clinical utility of both treatment strategies is compared by plotting the net benefit (Y-axis) for a range of potential ICD placement thresholds based on the 5-year risk of VA (X-axis). Our model showed the highest net benefit for all potential thresholds (ranging from 2.5% to 27.5%). This indicates that our model would result in the highest weighted balance of appropriate vs. inappropriate ICD placements, regardless of the clinically preferred risk threshold. Abbreviations as in Figure 3.

Tables and Figures

Table 1: Baseline Clinical Characteristics

	Overall	Patients without sustained VA	Patients with sustained VA	p-value
Total	528 (100.0)	382 (72.3)	146 (27.7)	
Demographics				
Male sex	236 (44.7)	155 (40.6)	81 (55.5)	0.003
Age at diagnosis (years)	38.16 ± 15.47	39.73 ± 15.84	34.05 ± 13.67	<0.001
Caucasian ethnicity (n=498)	485 (91.9)	348 (91.1)	137 (93.8)	0.064
Proband status	263 (49.8)	151 (39.5)	112 (76.7)	<0.001
Pathogenic mutation (n=504)	340 (64.4)	248 (64.9)	92 (63.0)	0.599
<i>PKP2</i>	258 (48.9)	185 (48.4)	73 (50.0)	0.582
<i>DSP</i>	23 (4.4)	18 (4.7)	5 (3.4)	
<i>DSG2</i>	17 (3.2)	15 (3.9)	2 (1.4)	
<i>PLN</i>	26 (4.9)	19 (5.0)	7 (4.8)	
Multiple mutations	6 (1.1)	4 (1.0)	2 (1.4)	
Other	10 (1.9)	7 (1.8)	3 (2.1)	
History				
Symptoms	307 (58.1)	190 (49.7)	117 (80.1)	<0.001
Cardiac syncope	107 (20.3)	59 (15.4)	48 (32.9)	<0.001
Recent cardiac syncope (n=519)	48 (9.1)	23 (6.0)	25 (17.1)	<0.001
ECG / continuous ECG monitoring				
TWI in ≥3 precordial leads (n=517)	298 (56.4)	193 (50.5)	105 (71.9)	<0.001
TWI in ≥2 inferior leads (n=506)	85 (16.1)	53 (13.9)	32 (21.9)	0.021
NSVT (n=470)	231 (43.8)	145 (38.0)	86 (58.9)	<0.001
24h PVC count (n=425)	1007 [278, 3731]	833 [125, 2768]	2782 [992, 5918]	<0.001

Imaging

RVEF (%) (n=510)*	43.80 ± 10.40	45.40 ± 9.55	39.33 ± 11.37	<0.001
LVEF (%) (n=515)	57.66 ± 8.42	58.16 ± 8.00	56.34 ± 9.34	0.029

Treatment at baseline

ICD	218 (41.3)	136 (35.6)	82 (56.2)	<0.001
Beta blockers (n=511)	200 (37.9)	142 (37.2)	58 (39.7)	0.343
Anti-arrhythmic drugs (n=510)	82 (15.5)	50 (13.1)	32 (21.9)	0.019

Variables are expressed as frequency(%), mean±SD or median [IQR].

* RVEF estimation was based on quantitative measurement by CMR in 327 patients, by echocardiography in 160, by qualitative CMR assessment in 20, and by angiography in 3.

VA=Ventricular arrhythmia; *PKP2*=Plakophilin-2; *DSP*=desmoplakin; *DSG2*=desmoglein-2;

PLN=phospholamban; IQR=interquartile range; NSVT= non-sustained ventricular tachycardia; PVC=

premature ventricular complex; TWI= T-wave inversion; RVEF= Right ventricular ejection fraction;

LVEF= Left ventricular ejection fraction; ICD=implantable cardioverter defibrillator. Total number of patients for a given variable mentioned if missing data.

Table 2: Ventricular Arrhythmia Risk Prediction Model.

	Univariable model		Multivariable (final model)	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Male sex	1.74 (1.26-2.42)	< 0.001	1.63 (1.17-2.29)	0.005
Age (per year increase)	0.98 (0.97-0.99)	0.001	0.98 (0.97-0.99)	< 0.001
Recent cardiac syncope	2.57 (1.66-3.97)	< 0.001	1.93 (1.20-3.11)	0.007
Prior NSVT	3.15 (2.12-4.68)	< 0.001	2.25 (1.47-3.44)	< 0.001
24 h. PVC count (ln)*	1.32 (1.17-1.48)	< 0.001	1.19 (1.05-1.34)	0.013
Leads with TWI anterior + inferior	1.20 (1.12-1.29)	< 0.001	1.12 (1.02-1.23)	0.014
RVEF (per % decrease)	1.05 (1.03-1.06)	< 0.001	1.03 (1.01-1.04)	0.002
LVEF (per % decrease)	1.02 (1.01-1.04)	0.011	<i>(Not included in the final model)</i>	

*PVC count had a log-linear relationship

Abbreviations as per table 1

Figure 1:

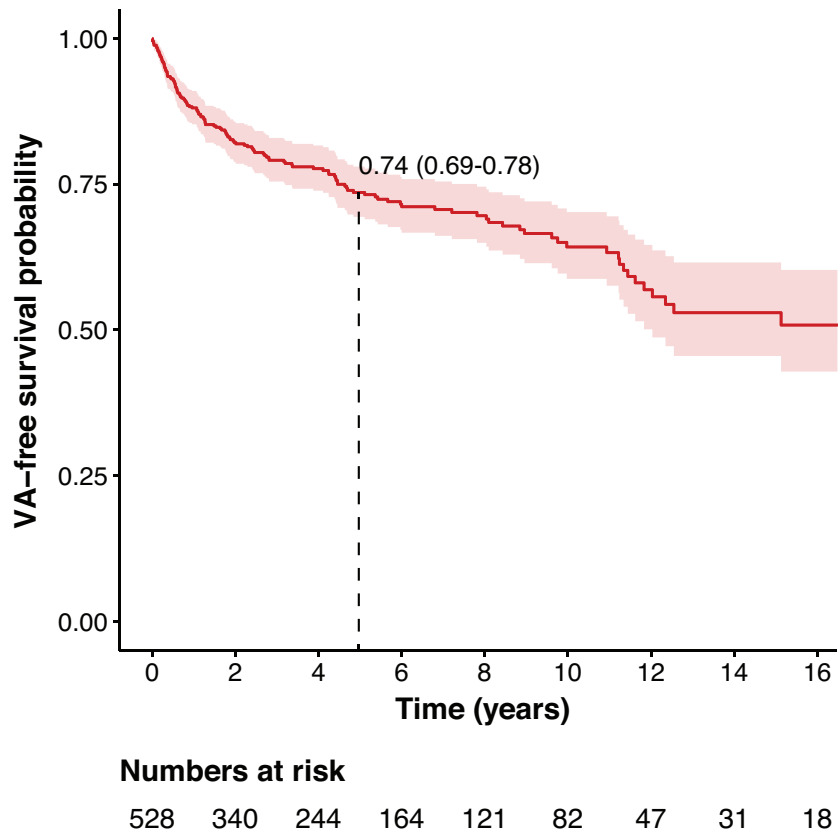


Figure 2:

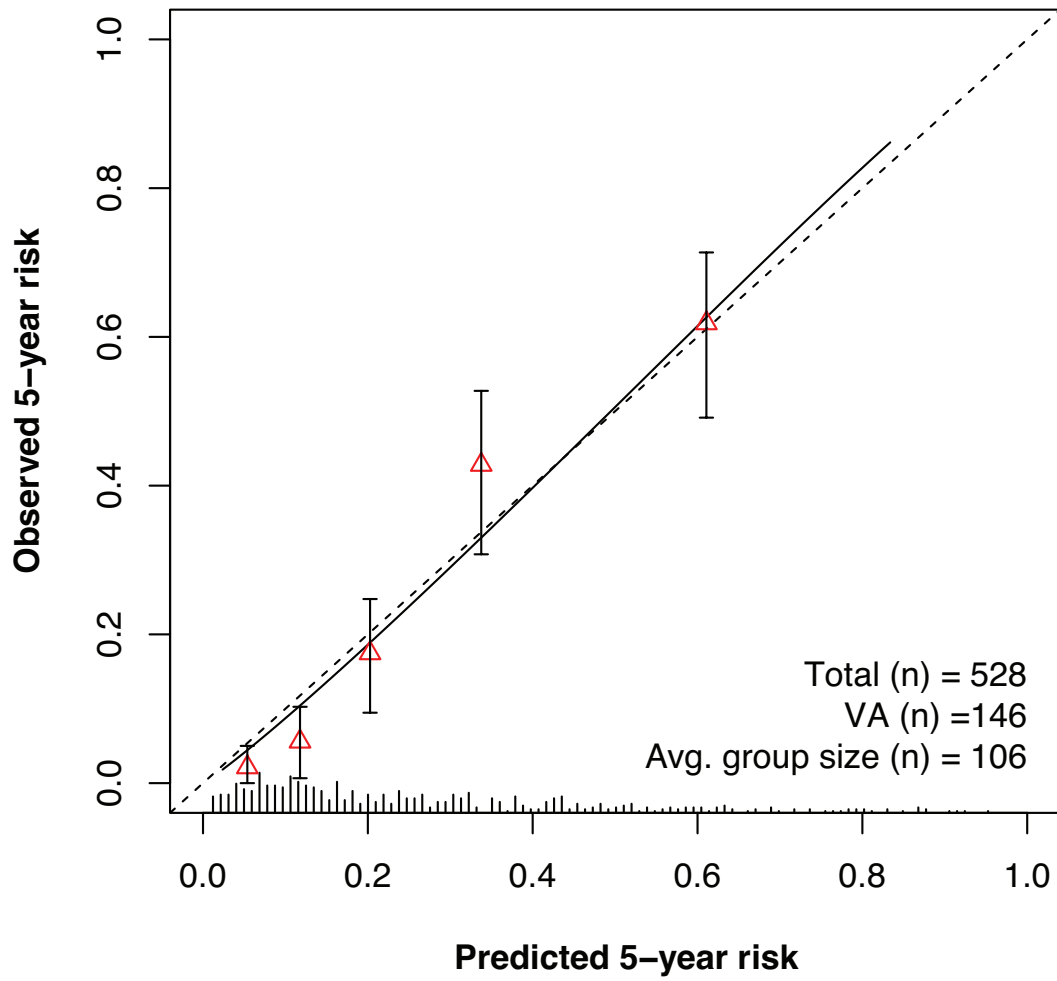


Figure 3

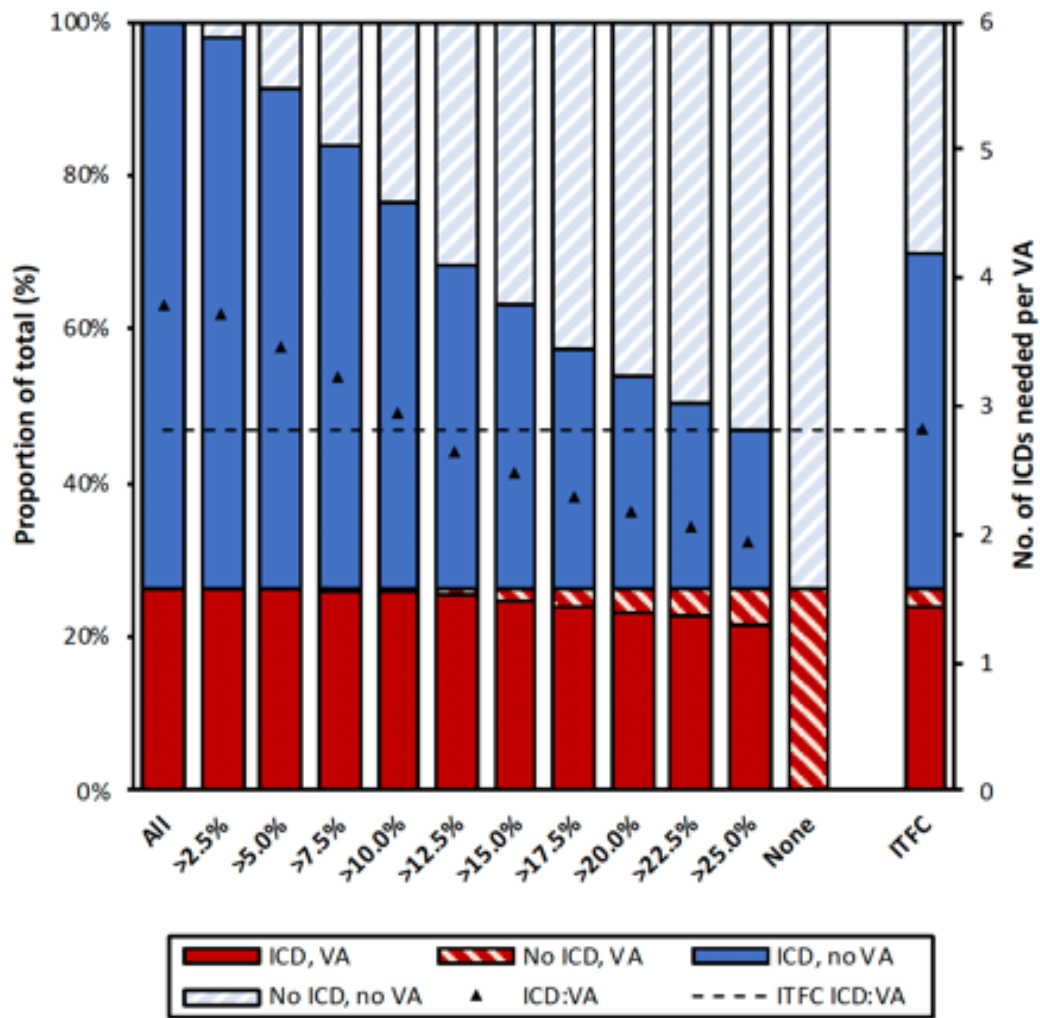
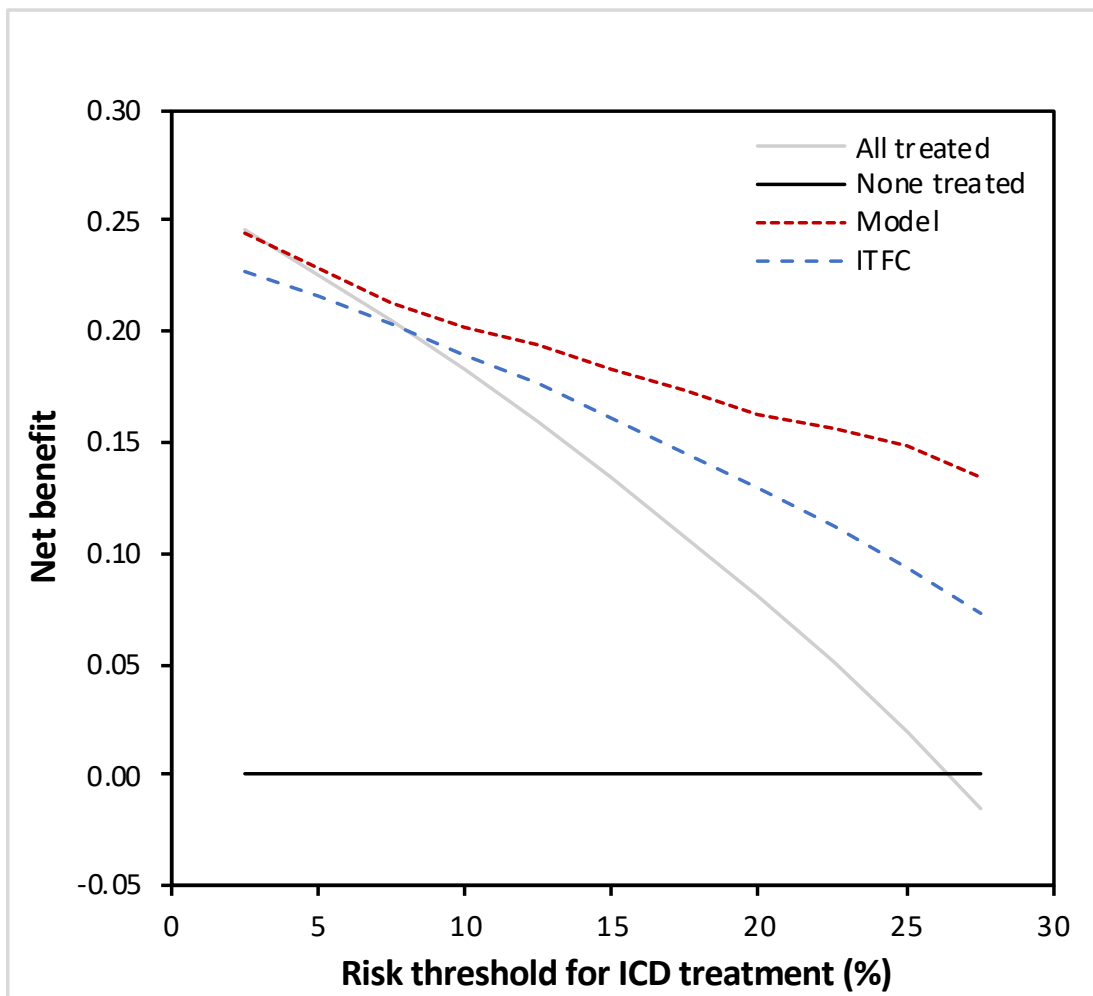


Figure 4



Supplementary Material

Supplementary Table 1: Included registries and associated hospitals

Registry	Principal investigator(s)	Included hospitals
Johns Hopkins ARVD Registry	Dr Hugh Calkins	Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA
Netherlands ACM Registry	Dr Richard Hauer Dr Peter van Tintelen Dr Anneline te Riele	University Medical Center, Utrecht University Medical Center, Groningen Leiden University Medical Center, Leiden Academic Medical Center, Amsterdam Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam Erasmus Medical Center, Rotterdam
Swiss ARVC Registry	Dr Firat Duru Dr Corinna Brunckhorst Dr Ardan M. Saguner	University Heart Center, Zurich University Hospital Bern Triemli Hospital Zurich
Nordic ARVC Registry sites	Dr Kristina H. Haugaa Dr Pyotr Platonov Dr Anneli Svensson	University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway Skane University Hospital, Lund, Sweden Linkoping University, Linkoping, Sweden
Canada, Montreal Registry Vancouver Registry	Dr Mario Talajic Dr Andrew Krahn	Cardiovascular Genetics Center, Montreal Heart Institute British Columbia inherited arrhythmia clinic

Supplementary Table 2: Pre-specified predictors and definitions*

Predictor	Definition
Sex	Male or female
Age	Age at diagnosis by 2010 Task Force Criteria
Cardiac syncope	Transient loss of consciousness and postural tone with spontaneous recovery with likely arrhythmic mechanism, excluding vasovagal etiology
Recent cardiac syncope	Cardiac syncope < 6 months before diagnosis
NSVT	Prior history of NSVT (hemodynamically stable VT at ≥ 100 bpm, for ≥ 3 beats <30sec)
PVC count	Number of PVCs over a 24 hour recording
Number of leads with TWI	Number of leads with T wave inversion in anterior and inferior derivations
RVEF [†]	%
LVEF [†]	%

*All predictors were determined at diagnosis, as specified in the text.

[†] Cardiac magnetic resonance derived value preferred

Abbreviations: NSVT= non-sustained ventricular tachycardia; PVC= premature ventricular complex; TWI= T-wave inversion; RVEF= Right ventricular ejection fraction; LVEF= Left ventricular ejection fraction.

Supplementary Table 3: Selected and excluded predictors

Predictor	Rationale for including or excluding from the primary model
Selected predictors	
Sex	-Predictor in definite ARVC patients, as shown in prior meta-analysis(1)
Age	-Predictor in definite ARVC in prior studies(2, 3)
Cardiac syncope and recent cardiac syncope	-Predictor in definite ARVC patients as shown in prior meta-analysis(1) -The importance of the timing (recent vs remote), has also been evaluated since this factor has been demonstrated to be a modifier of the effect of this predictor(4)
Non-sustained ventricular tachycardia	-Predictor in definite ARVC patients, as shown in prior meta-analysis(1)
Number of premature ventricular complexes on a 24 hour holter	-Predictor in definite ARVC primary prevention population(1, 4, 5)
Extent of leads with T-wave inversion (sum of ante	-Predictor in definite ARVC patients, as shown in prior meta-analysis(1)
Right ventricular ejection fraction	-Predictor in definite ARVC patients, as shown in prior meta-analysis(1)
Left ventricular ejection fraction	-Not a predictor in definite ARVC patients in prior meta-analysis(1) -Plays an important role in the 2015 International Task Force Consensus Statement(6) algorithm -Important risk predictor in ischemic and other non-ischemic cardiomyopathies
Predictors not selected	
History of strenuous physical activity	-Not a predictor in patients with definite ARVC in prior meta-analysis (1) -Heterogeneity in reporting among different centers and countries limit reliability
Inducibility on programmed ventricular stimulation	-Not a predictor in patients with definite ARVC in prior meta-analysis(1) - Invasiveness and availability limit widespread use.
Symptoms including pre-syncope	-Not a predictor in patients with definite ARVC in prior meta-analysis(1) -Heterogeneity in reporting by patients and physicians limit reliability
Epsilon wave	-Not a predictor in patients with definite ARVC in prior meta-analysis(1) -Not unambiguously defined(7)
Genotype	-Not a predictor in patients with definite ARVC in prior literature and in prior meta-analysis (1) -Very high risk genotype, such as TMEM43 mutations, present in a minimal number of patients
Presence of multiple mutations	-Not a predictor in patients with definite ARVC in prior meta-analysis (1)
Right ventricular volume	-Present in a minimal number of patients -Not a predictor in patients with definite ARVC in prior meta-analysis (1) -Strongly correlated with RV function which is one of our pre-specified predictors

Supplementary Table 4: Standard list of definitions for local data collection

Name of the variable	Description and Definition
Choices for coding and their definitions	
Patients Characteristics	
Site	Site of enrolment
Age at diagnosis	Days
Sex	Gender of patient
Male =1 Female = 0	
Pedigree	Proband or family member
1=Proband 2=Family member	
Proband definition: first affected family member seeking medical attention for ARVD/C in whom the diagnosis was confirmed (i.e. an individual ascertained independently of family history).	
Race	Ethnicity of patient
1=Caucasian, 2= African, 3=Asian	
Mutation	Pathogenic mutation associated with ARVD/C detected Definition : <i>Definition: nonsense, frameshift, splice site mutations and exon deletions are considered proven pathogenic unless previously identified as polymorphism. Missense mutations are considered pathogenic when 1) Minor allele frequency in Exome sequencing project was $\leq 0.05\%$, and 2) in silico prediction programs predicted the variant to affect protein function by score < 0.02 (SIFT) and > 0.900 (Polyphen2). Mutations in desmosomal genes and non-desmosomal genes (PLN) will be considered pathogenic</i>
1=yes, 0=no	
Genetic variants were reviewed by specialists in cardiac genetics (CAJ, PvT, JDHJ, BM) to confirm they met current criteria for pathogenicity (class 4 or 5)	
Gene	Gene with mutation
1=PKP2, 2=DSP, 3=DSG2, 4=DSC2, 5=JUP, 6=TMEM43, 7=PLN, 8=CH/HO/DG (CH: compound heterozygous mutations; DG: digenic mutations; HO: homozygous mutations) 9=other (describe in genetic remarks)	
Amino acid	Amino acid change(s)
Text	
DNA change	Nucleotide changes (cDNA)
Text	
Genetic remarks	Additional genetic screening/remarks
Text	
Genotype	Gene with mutation and base pair chain (c.DNA genotype)
Text	
Secondary prevention population	Event at any time before or at diagnosis (Prior to diagnosis: if after, considered as an outcome)
Variables at diagnosis	
Prior to one year after dx/or first event	
Prioritize exams in the 1-year time frame before and after dx. If not available, code the next most recent exam available	

AgeatDx	Age at which definite ARVC was attained according to 2010 Task force criteria (TFC): <ul style="list-style-type: none"> i. 2 major criteria (from 2 different categories) ii. 1 major and 2 minor criteria (from 3 different categories) iii. 4 minor criteria (from 4 different categories)
Days	
SymptomsDx	Presence of symptoms associated with ARVC at diagnosis as reported in the medical notes (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
CardiacSyncopeDx	Definition: <i>Transient loss of consciousness and postural tone with spontaneous recovery with arrhythmic mechanism likely at diagnosis. This thus excludes syncope of vaso-vagal etiology.</i> (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
DateCardiacSyncopeDx	Age at Syncope
Days	
ECGdx	ECG performed at diagnosis (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
QRSdurationDx	Maximal QRS duration on ECG. Select ECG picked for "DateECG", if not on class 1 anti-arrhythmics or amiodarone. If on these medication on that ECG, select another one off medication that is closest from diagnosis if possible.
Milliseconds	
TAD_Dx	Terminal activation duration of QRS measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3, in the absence of complete right bundle-branch block
Milliseconds	
BBBDx	Presence of bundle branch block (on ECG selected for "DateECG")
0=no	
1=Right Bundle branch block (RBBB) :	
1-QRS duration greater than or equal to 120 ms in adults, greater than 100 ms in children ages 4-16 years and greater than 90 ms in children less than 4 years of age	
2- rsr' rSR' or rSR' in leads V1, or V2. The R' or r' deflection is usually wider than the initial R wave. In a minority of patients, a wide and often notched R wave pattern may be seen in lead V1 and/or V2	
3- S wave of greater duration than R wave or greater than 40 ms in leads I and V6 in adults	
4- Normal R peak time in leads V5 and V6 but greater than 50 ms in lead V1	
Of the above criteria, the first 3 should be present to make the diagnosis. When a pure dominant R wave with or without a notch is present in V1, criterion 4 should be satisfied.	
2=Left Bundle branch block (LBBB) :	
1-QRS duration greater than or equal to 120 ms in adults greater than 100 ms in children 4-16 years of age and greater than 90 ms in children less than 4 years of age.	
2-Broad notched or slurred R wave in leads I, aVL, V5 and V6 and an occasional RS pattern in V5 and V6 attributed to displaced transition of QRS complex.	
3-Absent q waves in leads I V5 V6 but in the lead aVL, a narrow q wave may be present in the absence of myocardial pathology	
4-R peak time greater than 60 ms in leads V5 and V6 but normal leads V1,V2 and V3 when small initial r waves can be discerned in the above leads	
Definitions from :AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram 2009(8)	

NumLeads_Tinversion_ant Dx	Number of precordial leads with T-wave inversion (V1 through V6). (on ECG selected for "DateECG") Definition: <i>T-waves are considered inverted if amplitude ≥ 1 mV (1 mm).</i>
Number	
NumLeads_Tinversion_inf Dx	Number of inferior leads with T-wave inversion II, III and AVF. (on ECG selected for "DateECG") Definition: <i>T-waves are considered inverted if amplitude ≥ 1 mV (1 mm).</i>
Number	
ECG Comments	Comments on ECG
HolterDx	Was Holter performed at diagnosis? (prior to one year after dx/or first event)
MaxHolterPVCcountDx	Maximum PVC count on a 24 hrs Holter (prior to one year after dx/or first event, <u>Prioritize 1-year time frame before and after dx</u>)
NSVTDx	History of Non sustained VT (NSVT) on any exam at diagnosis (<u>At any time</u> prior to one year after dx/or first event) Definition of NSVT: 3 or more consecutive ventricular beats at a rate of >100 beats per minute with duration of less than 30 seconds and without hemodynamic compromise.
ECHODx	Transthoracic echocardiogram performed at diagnosis? (prior to one year after dx/or first event) Date transthoracic echocardiogram performed: N.B. <i>If a patient has more than one exam with the same imaging technique, the exam with the most complete and reliable report that is the closest from the date of diagnosis will be selected for coding. <u>Prioritize 1-year time frame before and after dx</u></i>
ECHODilatationRV	Qualitative global assessment of RV volume on ECHO
Normal, mild dilatation, moderate dilatation, severe dilatation	
ECHODilatationPLAXDx	Measure of right ventricular outflow tract (RVOT) in parasternal long axis on transthoracic echocardiogram
mm	
ECHODilatationPSAXDx	Mesure of RVOT in parasternal short axis on transthoracic echocardiogram
mm	
MRI Dx	Magnetic resonance imaging (MRI) performed at diagnosis? (prior to one year after dx/or first event) <i>If a patient has more than one exam with the same imaging technique, the exam with the most complete and reliable report that is the closest from the date of diagnosis will be selected for coding. <u>Prioritize 1-year time frame before and after dx</u></i>
BSA	Body mass index (<i>Ideally on MRI report, if not available take one from another test like echo or calculate from the medical chart with Mosteller formula. Use values as close as possible to the date of MRI</i>)
m ²	
MRIRVvolumeDx	Right ventricular end-diastolic volume (RVEDV) on MRI (<i>on MRI chosen for DateMRI</i>)
In mL ideally (if not available note as Normal, Mildly, Moderately, Severely increased)	
AngioDx	RV angiogram performed at Diagnosis
1=yes, 0=no	
RVEF	
Manual imputation for RVEF:	
1-RVEF on CMR is preferred for RVEF assessment	

<p>2-For patients with assessment of RV function both with ultrasound and CMR: We will compare the qualitative ultrasound value, establish the median value of MRI RVEF associated with each qualitative category (normal function, mild dysfunction, moderate dysfunction, severe dysfunction)</p> <p>3-For patient with ultrasound-only assessed RV function, the median value calculated in step 2 will be assigned for the primary analysis</p> <p>4-A secondary sensitivity analysis will compare this method with the use of RVEF on MRI only with the use of standard multiple imputation based on chained equation to handle missing values</p> <p>5-For patients with both FAC and RVEF by MRI, a conversion factor will be determined</p> <p>6-Patients who only have RV function assessment by FAC will be assigned a RVEF with the method described in 5.</p> <p>7- Patients who only have a qualitative assessment of normal RVEF by MRI, will be assigned the median value of patients with normal MRI RV function (above 45%)</p>	
RVEFECHO Dx	RV ejection fraction (RVEF) as measurement for RV dysfunction on transthoracic echo (<i>on Echo chosen for DateECHODx</i>) (<i>on Echo chosen for DateECHODx</i>)
% ideally (if not available note	as Normal, Mildly, Moderately, Severely decreased)
RV FAC Dx	Right ventricular (RV) fractional area change on transthoracic echocardiogram
%	
RVEFMRI Dx	RV ejection fraction as measurement for RV dysfunction on MRI (<i>on MRI chosen for DateMRI</i>)
% ideally (if not available note	as Normal, Mildly, Moderately, Severely decreased)
RVEFAngio Dx	RV ejection fraction as measurement for RV dysfunction on RV angiogram (<i>on Angio chosen for DateAngioDx</i>)
% ideally (if not available note	as Normal, Mildly, Moderately, Severely decreased)
LVEF	
<p>Manual imputation for LVEF:</p> <p>1-LVEF on CMR is preferred for LVEF assessment.</p> <p>2-If LVEF on CMR is not available, quantitative assessment by cardiac ultrasound will be used</p> <p>3- For patients with assessment of LV function both with ultrasound and MRI, we will compare the qualitative ultrasound value, establish the median value of MRI LVEF associated with each qualitative category (normal, mild dysfunction, moderate dysfunction, severe dysfunction)</p> <p>3-For patient who only have a qualitative ultrasound assessment of LV function, the median value calculated in step 2 will be assigned</p> <p>If the number of patients with both a qualitative echocardiographic assessment of LVEF and quantitative MRI assessment is too low for one category of dysfunction; Normal will be imputed to 65%, mild dysfunction 50%, moderate dysfunction 40% and severe dysfunction 30%</p>	
LVEFECHO Dx	Left ventricle ejection fraction (LVEF) as measurement for LV dysfunction on transthoracic echo (<i>on Echo chosen for DateECHODx</i>)
% ideally (if not available note	as Normal, Mildly, Moderately, Severely decreased)
LVEFMRI Dx	LV ejection fraction as measurement for LV dysfunction on MRI (<i>on MRI chosen for DateMRI</i>)
% ideally (if not available note	as Normal, Mildly, Moderately, Severely decreased)
LVEFAngio Dx	LV ejection fraction as measurement for LV dysfunction on RV angiogram Definition: Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm (<i>on Angio chosen for DateAngioDx</i>)
% ideally (if not available note	as Normal, Mildly, Moderately, Severely decreased)
StrenuousExerciseBeforeDx	Participation in strenuous exercise before Diagnosis (ACC AHA class C) Definition individual who participated in sports with a high dynamic demand (>70% max O ₂), as defined by the 36 th Bethesda Conference Classification of Sports, at vigorous intensity at any point in their life (prior to one year after dx/or first event)
Task Force criteria at diagnosis Cumulative: code the highest/most severe result a patient had for a specific test regardless of delay before dx and up to one year after dx/occurrence of the first event	
ECHOTFCDx	Results of echo if performed according to 2010 TFC (prior to one year after dx/or first event)

<p>0=normal, 1=<u>minor criteria</u>, Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole): PLAX RVOT ≥ 29 to $\leq 33\%$ to $\leq 40\%$ 2=<u>major criteria</u>, Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole): PLAX RVOT ≥ 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m²), PSAX RVOT ≥ 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 21 mm/m²) or fractional area change $\leq 33\%$</p>	
MRITFC Dx	Result of MRI if performed (prior to one year after dx/or first event)
<p>0=normal : 1=<u>minor criteria</u>: Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 100 to < 110 ml/m² (male) or ≥ 90 to < 100 mL/m² (female) or RV ejection fraction to 40% to $\leq 45\%$. 2=<u>major criteria</u>: Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 110 mL/m² (male) or ≥ 100 mL/m² (female) or RV ejection fraction $\leq 40\%$</p>	
RV angiogram TFC Dx	RV angiogram performed and results (prior to one year after dx/or first event)
<p>0=normal : 2=<u>major criteria</u>: Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm (no 1 because no minor criteria)</p>	
Tissue TFC Dx	Tissue characterization, according to 2010 TFC (prior to one year after dx/or first event)
<p>0=normal 1=minor criteria 2=major criteria: Residual myocytes $< 60\%$ by morphometric analysis (or $< 50\%$ if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy</p>	
Nmajor5 Dx	Negative T wave in leads V1 to 3, major criterion (more than 14 y old, no BBB) (prior to one year after dx/or first event) (see above for definition of T wave inversion) (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
NegTV1-2 Dx	Negative T wave in leads V1 and 2, minor criterion (prior to one year after dx/or first event) (see above for definition of T wave inversion) (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
Nminor5 Dx	Negative T wave in V1 to 4 in presence of complete RBBB, minor criterion (prior to one year after dx/or first event) (see above for definition of T wave inversion and RBBB) (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
Nminor4 Dx	Negative T wave in leads V4, V5 or 6, minor criterion (prior to one year after dx/or first event) (see above for definition of T wave inversion) (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
Nmajor6 Dx	Epsilon wave in leads V1 to 3, major criterion (prior to one year after dx/or first event) Definition: Defined as waves of small amplitude within the ST segment in V1-3 that are distinct from the QRS complex. (prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
Nminor7 Dx	Prolonged TAD in one of leads V1, V2 or V3 (≥ 55 ms), minor criterion (prior to one year after dx/or first event) Definition: longest value in V1-3 from the nadir of S to all depolarization deflections, in the absence of CRBBB (WHO definition). (prior to one year after dx/or first event)

1=yes, 0=no	
	Late potentials (SAECG), minor criterion (prior to one year after dx/or first event) Definition: <i>Abnormal SAECG defined as ≥ 1 abnormal parameter on SAECG</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Filtered QRS duration: (≥ 114 ms = abnormal)</i> 2. <i>Duration of terminal QRS < 40 uV (low-amplitude signal) (≥ 38 ms = abnormal)</i> 3. <i>Root mean square voltage of terminal 40 ms (≤ 20 uV = abnormal)</i>
Nminor6Dx	(prior to one year after dx/or first event)
1=yes, 0=no	
	LBBB VT (sustained or non sustained) with superior axis, definition: -30 to -150 degree axis, major criterion (prior to one year after dx/or first event)
Nmajor7Dx	
1=yes, 0=no	
	LBBB VT (sustained or non sustained) with inferior or unknown axis, minor criterion (prior to one year after dx/or first event)
Nminor8Dx	
1=yes, 0=no	
	>500 ventricular premature ventricular complexes (PVC)/ 24 hour by Holter, minor criterion (prior to one year after dx/or first event)
Nminor9Dx	
1=yes, 0=no	
	ARVD/C confirmed in first-degree relative who meets 2010 TFC, major criterion (before end of follow-up or last outcome event coded)
Nmajor8DxorFU	
1=yes, 0=no	
	ARVD/C confirmed pathologically at autopsy/surgery in first-degree relative, major criterion (before end of follow-up or last outcome event coded)
Nmajor9DxorFU	
1=yes, 0=no	
	Pathogenic mutation associated with ARVD/C detected per TFC (before end of follow-up or last outcome event coded)
Nmajor10DxorFU	
1=yes, 0=no	
	Premature sudden death (<35 years) due to suspected ARVD/C in a first-degree relative, minor criterion (before end of follow-up or last outcome event coded)
Nminor11DxorFU	
1=yes, 0=no	
	History of ARVD/C in FIRST DEGREE RELATIVE not possible or practical to determine whether family member meets 2010 TFC, minor criterion (before end of follow-up or last outcome event coded)
Nminor10DxorFU	
1=yes, 0=no	
	ARVC (confirmed pathologically or by TFC) in second degree relative (before end of follow-up or last outcome event coded)
Nminor12DxorFU	
1=yes, 0=no	
<u>ICD history and programming</u>	
ICD	ICD implanted at any time
AgeatICDimplantation	Date of first ICD implantation
Days	
ICD_MonitorZoneImplant	Cycle length of the Monitor zone at implant
milliseconds	

ICD_TxZoneImplant	Cycle length of the lowest therapy zone at implant
milliseconds	
ICD_MonitorZone_AryorEnd	Cycle length of the monitor zone at first LTVA or last programming available at follow-up
milliseconds	
ICD_Therapy_AryorEnd	Cycle length of the lowest therapy zone at first LTVA or last programming available at follow-up
milliseconds	
Medication history	
AamedslistDx	
0= none 1=Amiodarone 2=Sotalol 3=Class IC(Propafenone or Flecainide) 4=Dofetilide 5=Mexiletine 6= other	
BetablockersDx	Betablockers (excluding sotalol) taken at diagnosis
AamedslistEvent	List of all anti-arrhythmic medication taken at time of first event or censoring (list sotalol here)
0= none 1=Amiodarone 2=Sotalol 3=Class IC(Propafenone or Flecainide) 4=Dofetilide 5=Mexiletine 6= other	
BetablockersEvent	Betablockers (excluding sotalol) taken at time of first event or censoring
1=yes, 0=no	
OUTCOMES	
LTVAafterDx	Composite outcome of first life threatening ventricular arrhythmia
0 = no VT	
1 = Spontaneous sustained VT Definition: VT lasting ≥ 30 secs or with hemodynamic compromise at ≥ 100 bpm or terminated by electrical cardioversion	
2= ICD intervention Definition: ICD shock or antitachycardia overdrive pacing delivered in response to a ventricular tachyarrhythmia according to stored intracardiac ECG data	
3= SCA (aborted) Definition: An event as described above, that is reversed, usually by cardiopulmonary resuscitation and/or defibrillation or cardioversion	
4 = SCD: Definition: Death of cardiac origin that occurred unexpectedly within 1 hour of the onset of new symptoms or a death that was unwitnessed and unexpected	
AgeatfirsLTVA	Age of 1 st composite outcome of first life threatening ventricular arrhythmia
Days	
LTVAafterDx CL	Cycle length of ventricular arrhythmia coded for primary outcome
milliseconds	
SevereLTVAafterDx	VT with $CL \leq 240$ ms (≥ 250 bpm), FV, SCD or resuscitated SCD
0 = no VT	
1 =Spontaneous sustained VT $CL \leq 240$ ms (≥ 250 bpm) Definition: VT ($CL \leq 240$ ms (≥ 250 bpm) lasting ≥ 30 secs or with hemodynamic compromise at ≥ 100 bpm or terminated by electrical cardioversion	
2= ICD intervention for VT $CL \leq 240$ ms (≥ 250 bpm) ICD shock or antitachycardia overdrive pacing delivered in response to a ventricular tachyarrhythmia according to stored intracardiac ECG data	
3= SCA (aborted) : Definition: An event as described above, that is reversed, usually by cardiopulmonary resuscitation and/or defibrillation or cardioversion	
4 = SCD Definition: Death of cardiac origin that occurred unexpectedly within 1 hour of the onset of new symptoms or a death that was unwitnessed and unexpected	
AgeSevereLTVAafterDx	Age at 1 st Severe VA (VT with $CL \leq 240$ ms [≥ 250 bpm] or FV, SCD or resuscitated SCD)
days	
SevereLTVAafterDx CL	Cycle length of severe VA
milliseconds	
Transplant	Cardiac transplant at follow-up
1=yes, 0=no	
Age Transplant	Age at cardiac transplant

Days	
Death	Death during follow-up
1=yes, 0=no	
Age at death	Age at death
Days	
CauseDeath_text	Cause of death
text	
CauseDeath_cat	Cause of death categorized
1=SCD, 2=heart failure, 3=arrhythmic and heart failure (eg. Heart failure largely caused by arrhythmias, 4= non-cardiac	
1=yes, 0=no	
VT Ablation	Endocardial or epicardial VT ablation performed at any time before last coded event
AgeVT Ablation	Age of first ablation
Days	
AdditionalNotes	Additional information about the patient if necessary
text	
AgeLFU	Age at last clinical follow-up allowing assertion of outcomes : Censoring or last event coded for outcome
Days	

Supplementary Table 5: Baseline characteristics according to registry/country

	Johns Hopkins	Netherlands	Montreal	Zurich	Nordic
Total	226 (42.8)	147 (27.8)	33 (6.3)	46 (8.7)	76 (14.4)
Demographics					
Male sex	91 (40.3)	64 (43.5)	17 (51.5)	24 (52.2)	40 (52.6)
Age at diagnosis (years)	34.35 ± 14.56	42.17 ± 14.52	35.53 ± 15.06	38.54 ± 15.75	42.64 ± 17.05
Caucasian ethnicity (n=498)	217 (96.0)	145 (98.6)	4 (12.1)	45 (97.8)	74 (97.4)
Proband status	120 (53.1)	55 (37.4)	15 (45.5)	40 (87.0)	33 (43.4)
Pathogenic mutation (n=504)	147 (65.0)	115 (78.2)	14 (42.4)	11 (23.9)	19 (25.0)
<i>PKP2</i>	111 (49.1)	87 (59.2)	7 (21.2)	6 (13.0)	47 (61.8)
<i>DSP</i>	15 (6.6)	1 (0.7)	1 (3.0)	3 (6.5)	3 (3.9)
<i>DSG2</i>	9 (4.0)	1 (0.7)	4 (12.1)	1 (2.2)	2 (2.6)
<i>PLN</i>	3 (1.3)	23 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple mutations	5 (2.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (1.7)	3 (2.0)	1 (3.0)	1 (2.2)	1 (1.3)
History					
Symptoms	142 (62.8)	95 (64.6)	11 (33.3)	36 (78.3)	23 (30.3)
Cardiac syncope	40 (17.7)	32 (21.8)	4 (12.1)	12 (26.1)	19 (25.0)
Recent syncope (n=519)	22 (9.7)	15 (10.2)	2 (6.1)	5 (10.9)	4 (5.3)
ECG / continuous ECG monitoring					
TWI in ≥3 precordial leads (n=517)	141 (62.4)	78 (53.1)	15 (45.5)	32 (69.6)	32 (42.1)
TWI in ≥2 inferior leads (n=506)	40 (17.7)	28 (19.0)	4 (12.1)	3 (6.5)	10 (13.2)
Non-sustained VT (n=470)	109 (48.2)	71 (48.3)	13 (39.4)	24 (52.2)	14 (18.4)
24h PVC count (n=425)	1234 [314, 4501]	1147 [517, 3398]	590 [22, 1333]	1005 [475, 3641]	516 [34, 1675]
Imaging					
RVEF (%), (n=510)	43.38 ± 11.08	45.47 ± 7.96	43.37 ± 10.40	40.46 ± 10.44	44.16 ± 11.90
LVEF (%), (n=515)	58.94 ± 8.30	57.21 ± 7.29	58.00 ± 7.60	54.40 ± 10.82	56.36 ± 8.97
LVEF <50%	26 (11.5)	19 (12.9)	4 (12.1)	8 (17.4)	10 (13.2)
Treatment at baseline					
ICD	119 (52.7)	49 (33.3)	14 (42.4)	18 (39.1)	18 (23.7)
Beta blockers (n=511)	88 (38.9)	49 (33.3)	12 (36.4)	20 (43.5)	31 (40.8)
Anti-arrhythmic drugs (n=510)	24 (10.6)	28 (19.0)	13 (39.4)	8 (17.4)	9 (11.8)
Follow-up (years)	4.11 [1.51, 8.58]	7.54 [3.93, 10.76]	3.94 [1.97, 6.19]	4.04 [2.46, 10.28]	5.38 [3.05, 9.04]

Variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median (IQR) where specified.

PKP2 indicates plakophilin-2; *DSP*, desmoplakin; *DSG2*, desmoglein-2; *PLN*, phospholamban; RV, Right ventricle; ICD, implantable cardioverter defibrillator; IQR, interquartile range. Other abbreviations as per table 1. Total number of patients for a given variable mentioned in case of missing data.

Supplementary Table 6: Sensitivity analyses: RV function using multiple imputation and complete case analysis

Predictor	RVEF imputation using MICE multivariable analysis		Complete Case multivariable analysis		Final multivariable model (as presented in manuscript)	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Male Sex	1.61 (1.15-2.29)	0.0085	1.55 (0.98-2.44)	0.059	1.63 (1.17-2.29)	0.005
Age (per year increase)	0.98 (0.96-0.99)	0.0003	0.97 (0.96-0.99)	0.0005	0.98 (0.97-0.99)	< 0.001
Recent syncope	1.97(1.23-4.22)	0.0076	2.07 (1.10-3.87)	0.01	1.92 (1.20-3.11)	0.007
Prior NSVT	2.31(1.48-3.62)	0.0003	1.90 (1.16-3.11)	0.01	2.25 (1.47-3.44)	< 0.001
24 h. PVC count (ln)*	1.16(1.03-1.30)	0.0134	1.19 (1.04-1.36)	0.01	1.19 (1.05-1.34)	0.013
Leads with TWI anterior + inferior (per lead increase)	1.12 (1.03-1.22)	0.0117	1.13 (1.02-1.26)	0.02	1.12 (1.02-1.23)	0.014
RVEF (per % decrease)	1.02(1.01-1.04)	0.0015	1.02 (1.01-1.05)	0.05	1.03 (1.01-1.04)	0.002
LVEF (per % decrease)	<i>(Not included in the final model)</i>		<i>(Not included in the final model)</i>		<i>(Not included in the final model)</i>	

***PVC count had a log-linear relationship**

Abbreviations as per table 1 and 2

Supplementary Table 7: Predicted probability of survival for shorter follow-up durations

Duration	Probability of Survival ($S_0(t)$)
1 year	93.76%
2 years	90.08%
3 years	87.98%
4 years	86.95%
5 years	83.96%

Supplementary Table 8: Calculation of risk of incident sustained ventricular arrhythmia in 3 patients.

Patient 1: Low risk	Patient 2: Medium risk	Patient 3: High risk
<p>Demographics: 48 year-old female, Genetics/Pedigree: family history of ARVC in daughter, no pathogenic variant. History of recent syncope: Absent Arrhythmia: No NSVT 24 hour PVC count is 1 ECG: TWI in V1-V4 RV function: RVEF: 55%</p>	<p>Demographics: 50 year-old male, Genetics/Pedigree: Family history of ARVC. Pathogenic variant in <i>PKP2</i> History of recent syncope: Absent Arrhythmia: No NSVT, 312 PVCs over 24 hours ECG: TWI in V1, III and Avf RV function: RVEF: 48%</p>	<p>Demographics: 22 year-old female Genetics/Pedigree: proband. Pathogenic <i>PKP2</i> variant History of recent syncope: Absent Arrhythmia: History of NSVT and 20527 PVCs over 24 hours ECG: TWI V1-V4 RV function: RVEF: 28%</p>

Patient	Calculation of linear predictor (LP)																												
	.488	x	Sex (1=M 0=F)	-	.022	x	age	+	.657	x	Recent syncope (1=yes, 0=no)	+	.811	x	NSVT (1=yes 0=no)	+	.170	x	Ln (PVC count in 24h)	+	.113	x	Sum of TWI ant + inf	-	.025	x	RVEF	=	PI
1	.488	x	0	-	.022	x	48	+	.657	x	0	+	.811	x	0	+	.170	x	0	+	.113	x	4	-	.025	x	55	=	-1.98
2	.488	x	1	-	.022	x	50	+	.657	x	0	+	.811	x	0	+	.170	x	5.74	+	.113	x	3	-	.025	x	48	=	-.497
3	.488	x	0	-	.022	x	22	+	.657	x	0	+	.811	x	1	+	.170	x	8.65	+	.113	x	4	-	.025	x	28	=	1.55

Calculation of 5-year risk						
			Exp	LP	=	5-year risk of ventricular arrhythmia
1	-	0.8396	Exp	-1.98	=	2.4%
2	-	0.8396	Exp	-0.497	=	10.1%
3	-	0.8396	exp	1.55	=	64.1%

Link to the online calculator: <https://arverisk.com/>

ARVC, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy; *PKP2* indicates plakophilin-2; PVC, Premature ventricular complexes; RV, Right ventricle; NSVT, non-sustained ventricular tachycardia; RVEF, Right ventricular ejection fraction; TWI, T-wave inversion.

Supplementary Table 9: Study of different threshold for ICD implantation at 5 years with Kaplan-Meier corrected estimates

Model-derived implant threshold	All	>2.5%	>5.0%	>7.5%	>10.0%	>15.0%	>20.0%	(Compared to ITFC*)	
								>18.0%	ITFC
VA, ICD	139 (26.4%)	139 (26.3%)	139 (26.4%)	137 (26%)	136 (25.7%)	130 (24.7%)	122 (23.1%)	125 (23.6%)	125 (23.6%)
VA, No ICD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	3 (0.5%)	9 (1.7%)	17 (3.3%)	14 (2.6%)	14 (2.6%)
No VA, ICD	389 (73.6%)	377 (71.4%)	343 (64.9%)	304 (57.6%)	265 (50.2%)	194 (36.7%)	144 (27.3%)	158 (29.9%)	230 (43.6%)
No VA, No ICD	0 (0%)	12 (2.3%)	46 (8.7%)	85 (16%)	124 (23.6%)	195 (36.9%)	245 (46.3%)	231 (43.7%)	159 (30.2%)
ICD, total	528 (100%)	516 (97.7%)	482 (91.3%)	441 (83.5%)	401 (75.9%)	324 (61.4%)	266 (50.4%)	283 (53.6%)	355 (67.2%)
ICD:VA ratio	3.8	3.7	3.5	3.2	2.9	2.5	2.2	2.3	2.8
Protection rate (%)	100.0%	100.0%	100.0%	98.6%	97.8%	93.5%	87.8%	89.9%	89.9%

*Model-derived implant threshold that would result in the same proportion ICD-treated events (89.9%) as would using the ITFC risk stratification algorithm

Abbreviations as per Table 1. ITFC designates the Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: An International Task Force Consensus Statement published in 2015(6)

Supplementary Table 10: Baseline characteristics of patients who underwent programmed ventricular stimulation with positive and negative results at baseline

	No PVS performed 312	PVS performed 214	p	PVS negative 118	PVS positive* 94	p
Male sex	134 (42.9)	102 (47.7)	0.328	49 (41.5)	53 (56.4)	0.044
Age at diagnosis (years)	38.74(16.30)	37.36 (14.24)	0.318	37.86 (15.26)	36.92 (12.81)	0.633
Caucasian ethnicity	279 (89.4)	204 (95.3)	0.102	109 (92.4)	93 (98.9)	N/A
Proband	118 (37.8)	143 (66.8)	<0.001	64 (54.2)	78 (83.0)	<0.001
Pathogenic mutation	218 (69.9)	120 (56.1)	0.005	62 (52.5)	56 (59.6)	0.305
<i>PKP2</i>	165 (52.9)	91 (42.5)	0.02	47 (39.8)	42 (44.7)	N/A
Symptoms	155 (49.7)	151 (70.6)	<0.001	69 (58.5)	81 (86.2)	N/A
Cardiac syncope	47 (15.1)	60 (28.0)	<0.001	25 (21.2)	34 (36.2)	0.024
Recent cardiac syncope	19 (6.1)	29 (13.6)	0.013	9 (7.6)	20 (21.3)	0.015
TWI \geq 3 precordial leads	155 (49.7)	141 (65.9)	0.001	66 (55.9)	73 (77.7)	0.001
TWI \geq 2 inferior leads	36 (11.5)	49 (22.9)	0.002	23 (19.5)	26 (27.7)	0.101
NSVT (n=470)	116 (37.2)	115 (53.7)	<0.001	58 (49.2)	56 (59.6)	0.063
24h PVC count	826 [140, 2937]	1624 [530, 4393]	0.001	1398 [287, 3697]	2295 [780, 6792]	0.021
RVEF (%)	45.26 (9.71)	41.53 (10.93)	<0.001	43.33 (10.57)	39.01 (10.88)	0.005
LVEF (%)	57.90 (8.59)	57.16 (8.03)	0.321	56.86 (8.17)	57.37 (7.87)	0.646
ICD	95 (30.4)	122 (57.0)	<0.001	57 (48.3)	64 (68.1)	0.006
Beta blockers	116 (37.2)	84 (39.3)	0.027	48 (40.7)	35 (37.2)	0.836
Anti-arrhythmic drugs	36 (11.5)	45 (21.0)	0.001	19 (16.1)	26 (27.7)	0.099
VA (primary outcome)	55 (17.6)	90 (42.1)	<0.001	31 (26.3)	58 (61.7)	<0.001

Abbreviations as per Table 1. PVS=Programmed ventricular stimulation

* A positive programmed ventricular stimulation study was defined as induction of sustained monomorphic VT that lasted >30 seconds or required termination because of hemodynamic compromise (loss of consciousness or systolic blood pressure \leq 90 mmHg) Induction of ventricular fibrillation was considered a negative response

Supplementary Figure Legends

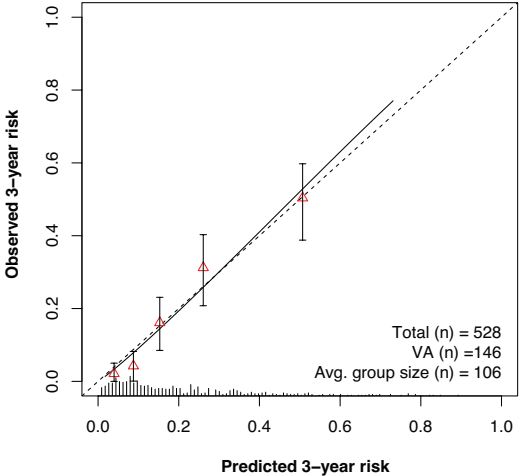
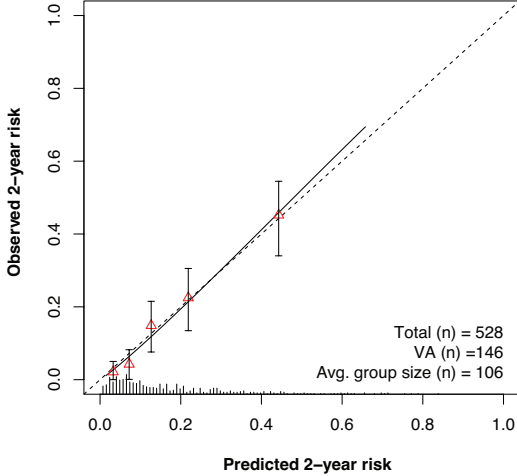
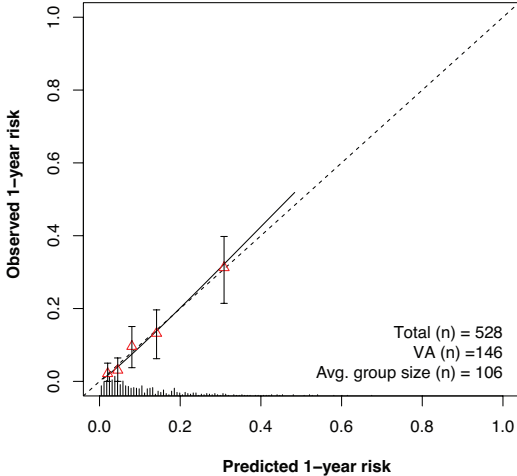
Supplementary Figure 1: Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 1, 2 and 3-year risk of developing any ventricular arrhythmia in different subgroups. Triangles represent binned Kaplan-Meier estimates with 95% confidence intervals for quintiles of predicted risk. Straight line is the continuous calibration hazard regression. Dotted line represents perfect calibration. Spike histogram on the X-axis reflects the number of patients with a predicted risk corresponding to the X-axis value.

Supplementary Figure 2: Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 5-year risk of developing any ventricular arrhythmia in different subgroups: Description as for Figure 1.

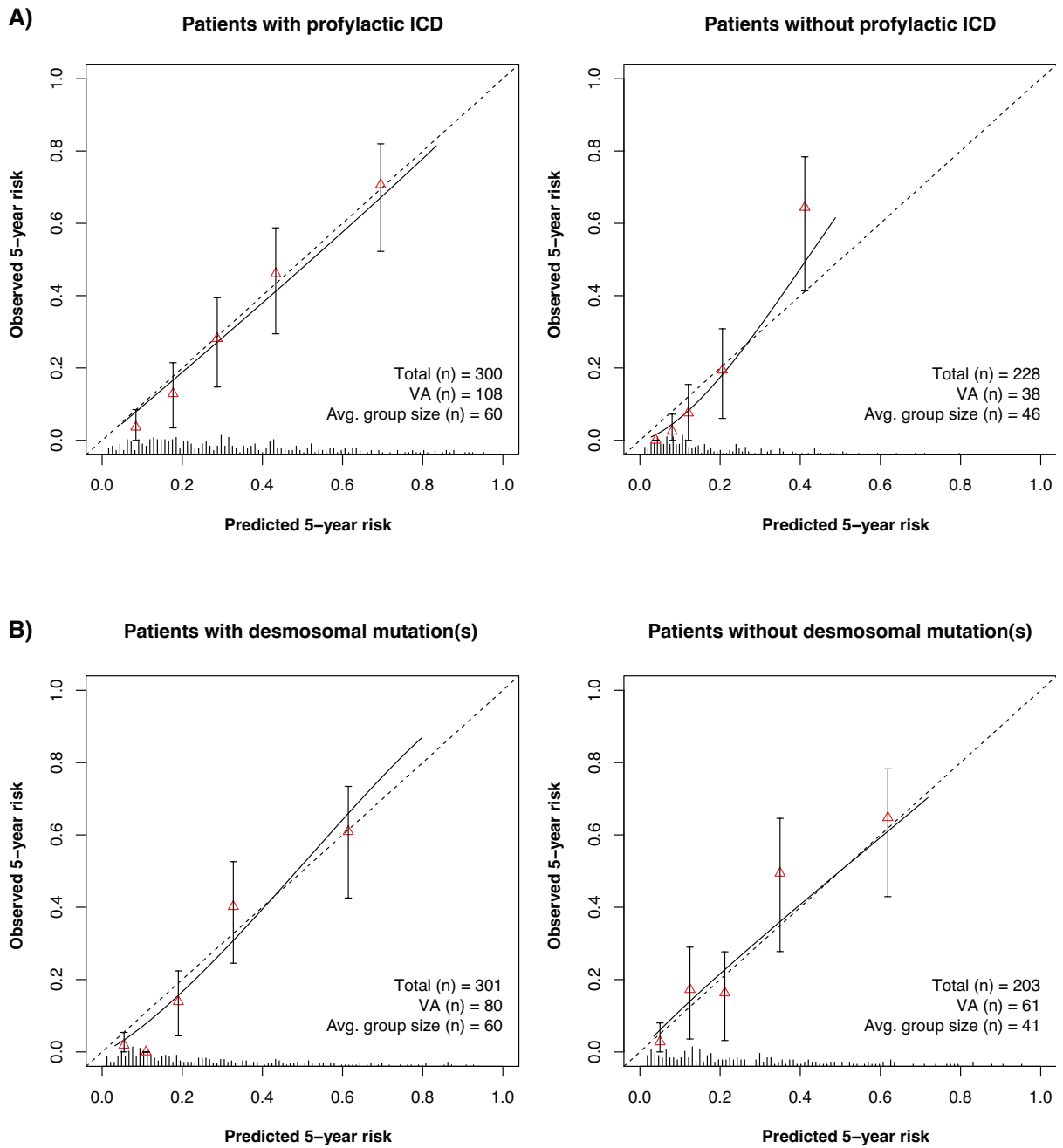
Panel A shows separate calibration plots for patients with and without an implantable cardioverter defibrillator (ICD) at censoring.

Panel B shows separate calibration plots for patients with and without desmosomal mutations.

Supplementary Figure 1:



Supplementary Figure 2:



Bibliography for supplemental material

1. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, Hauer RNW, Asselbergs FW, teRiele A. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm*. 2018, 15(7), 1097-1107.
2. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chioldaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2540-50.
3. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA, 3rd, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084-91.
4. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, Calkins H. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1485-96.
5. te Riele AS, James CA, Groeneweg JA, Sawant AC, Kammers K, Murray B, Tichnell C, van der Heijden JF, Judge DP, Dooijes D, van Tintelen JP, Hauer RN, Calkins H, Tandri H. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *European heart journal*. 2016;37(9):755-63.
6. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA, 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227-37.
7. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, Biernacka EK, Saguner AM, Te Riele AS, Zareba W. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart rhythm*. 2016;13(1):208-16.
8. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H, American Heart Association E, Arrhythmias Committee CoCC, American College of Cardiology F, Heart Rhythm S. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):976-81.

Article 3

Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): A Multinational Collaboration

Cadrin-Tourigny J et al.

Short title: Sudden death prediction in ARVC

Authors

Julia Cadrin-Tourigny MD^{*1,2}, Laurens P. Bosman MD^{*3,4}, Weijia Wang MD¹, Rafik Tadros MD PhD², Aditya Bhonsale MD¹, Mimount Bourfiss MD⁴, Øyvind H. Lie MD PhD⁵, Ardan M. Saguner MD⁶, Anneli Svensson MD⁷, Antoine Andorin MD², Crystal Tichnell MGC RN¹, Brittney Murray MS¹, Katja Zeppenfeld MD PhD⁸, Maarten P. van den Berg MD PhD⁹, Folkert W. Asselbergs MD PhD^{3,4,10}, Arthur A.M. Wilde MD PhD¹¹, Andrew D. Krahn MD¹², Mario Talajic MD², Lena Rivard MD², Stephen Chelko PhD^{1,13}, Stefan L. Zimmerman MD¹⁴, Ihab R. Kamel MD PhD¹⁴, Jane E. Crosson MD¹, Daniel P. Judge MD¹, Sing-Chien Yap MD PhD¹⁵, Jeroen F. Van der Heijden MD PhD⁴, Harikrishna Tandri MD¹, Jan D.H. Jongbloed PhD¹⁶, J. Peter van Tintelen MD PhD^{3,17,18}, Pyotr G. Platonov MD PhD¹⁹, Firat Duru MD⁶, Kristina H. Haugaa MD PhD⁵, Paul Khairy MD PhD², Richard N.W. Hauer MD PhD³, Hugh Calkins MD¹, Anneline S.J.M. te Riele MD PhD^{†3,4}, Cynthia A. James PhD^{†1}

* Denotes co-first authorship

† Denotes co-last authorship

¹ Department of Medicine, Division of Cardiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, United States of America

² Cardiovascular Genetics Center, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, Canada

³ Netherlands Heart Institute, Utrecht, The Netherlands

⁴ Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁵ Department of Cardiology and Research group for Cardiogenetics and Sudden Cardiac Death, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

⁶ Department of Cardiology, University Heart Center Zurich, Zurich, Switzerland

⁷ Department of Cardiology and Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

⁸ Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

⁹ Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁰ Institute of Cardiovascular Science and Institute of Health Informatics, Faculty of Population Health Sciences, University College London, London, United Kingdom

¹¹ Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Heart Center; Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam, The Netherlands

¹² Division of Cardiology, University of British Columbia, Vancouver, Canada

¹³ Department of Biomedical Sciences, Florida State University College of Medicine, Tallahassee, FL, USA

¹⁴ The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, United States of America

¹⁵ Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

¹⁶ Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁷ Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

¹⁸ Department of Clinical Genetics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

¹⁹ Department of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden

Subject words: Sudden Cardiac Death, Ventricular Fibrillation, Cardiomyopathy, genetics

Corresponding Author

Dr. Julia Cadrin-Tourigny, MD

Division of Electrophysiology and Cardiovascular Genetics Center,
Montreal Heart Institute, Université de Montréal

5000 Bélanger Est, Montréal, Quebec, Canada, H1T1C8

Phone : 514-376-3330, Fax : 514-593-2496

Email : julia.cadrin-tourigny@umontreal.ca

Word count: 7048

Abstract

Background

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) is associated with ventricular arrhythmias (VA) and sudden cardiac death (SCD). A model was recently developed to predict incident sustained VA in ARVC patients. However, since this outcome may overestimate the risk for SCD, we aimed to specifically predict life-threatening VA (LTVA) as a closer surrogate for SCD.

Methods

We assembled a retrospective cohort of definite ARVC cases from 15 centers in North America and Europe. Association of 8 pre-specified clinical predictors with LTVA (SCD, aborted SCD, sustained or ICD treated VT>250 bpm) in follow-up was assessed by Cox regression with backward selection. Candidate variables included age, sex, prior sustained VA (≥ 30 s, hemodynamically unstable or ICD treated VT; or aborted SCD), syncope, 24-hour premature ventricular complexes (PVC) count, the number of anterior and inferior leads with T-wave inversion (TWI), left and right ventricular ejection fraction. The resulting model was internally validated using bootstrapping.

Results

A total of 864 definite ARVC patients (40 ± 16 years; 53% male) were included. Over 5.75 years [IQR 2.77, 10.58] of follow-up, 93 (10.8%) patients experienced LTVA including 15 with SCD/aborted SCD (1.7%). Of the 8 pre-specified clinical predictors, only 4 (younger age, male sex, PVC count and number of leads with TWI) were associated with LTVA. Notably, prior sustained VA did not predict subsequent LTVA ($p=0.850$). A model including only these 4

predictors had an optimism-corrected C-index of 0.74 (95% CI:0.69-0.80) and calibration slope of 0.95 (95% CI:0.94-0.98) indicating minimal over-optimism.

Conclusion

LTVA events in patients with ARVC can be predicted by a novel simple prediction model using only 4 clinical predictors. Prior sustained VA and the extent of functional heart disease are not associated with subsequent LTVA events.

Key words: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; Implantable cardioverter-defibrillators; Sudden cardiac death; Ventricular arrhythmias

Non-standard Abbreviations and Acronyms

ACM: Arrhythmogenic Cardiomyopathy

ARVC: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

TFC: Task Force Criteria

LTVA: Life-threatening ventricular arrhythmia

VA: Ventricular arrhythmia

SCD: Sudden cardiac death

VF: Ventricular fibrillation

VT: Ventricular tachycardia

LVEF: Left ventricular ejection fraction

RVEF: Right ventricular ejection fraction

SD: Standard deviation

IQR: Interquartile range

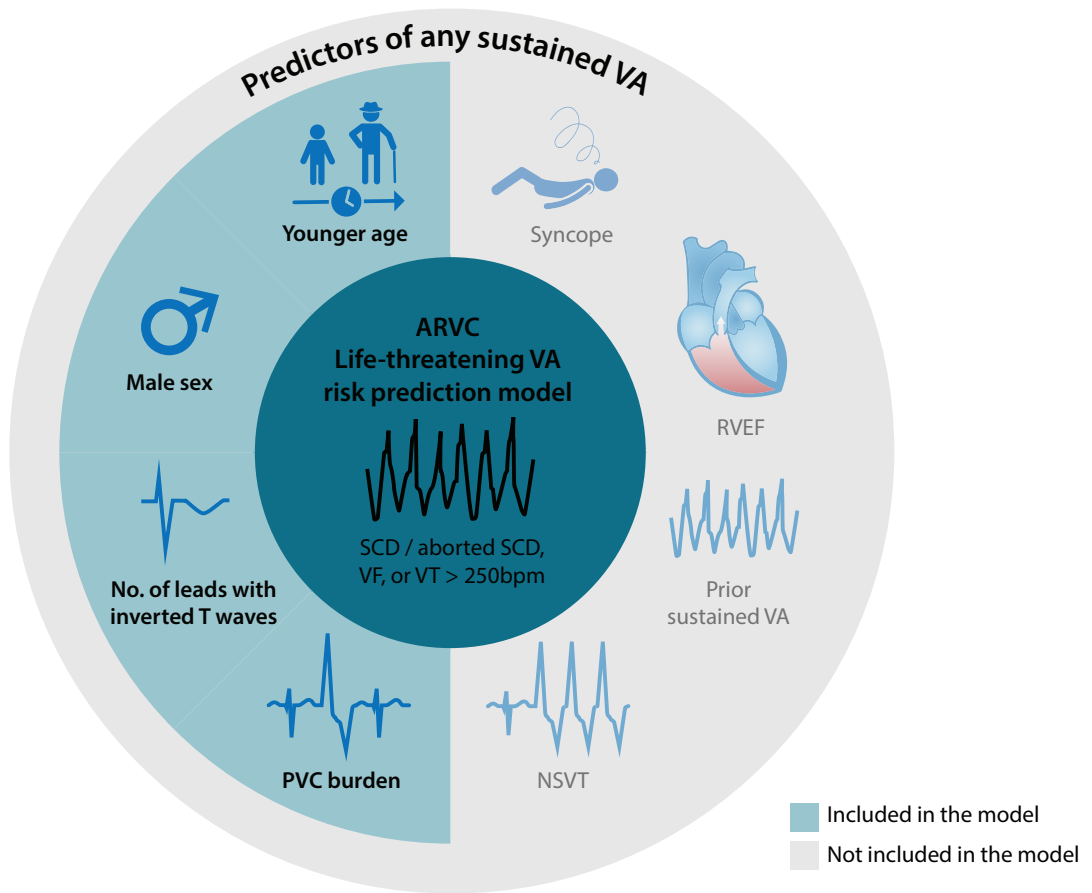
PKP2: Plakophilin 2

PVC: Premature ventricular complexes

TWI : T wave inversion

DSP : Desmoplakin

Graphical Abstract



Introduction :

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is associated with frequent ventricular arrhythmias (VA) and an increased risk of sudden cardiac death (SCD) particularly in young and athletic patients.⁹ In the past two decades, significant efforts have been made to define the predictors of sustained ventricular arrhythmia (VA) in this high-risk population. Building on this work, our group recently published a model for individualized prediction of any incident sustained VA in patients with definite ARVC without sustained VA at baseline.¹⁴¹

While most clinicians agree that the risk for sustained VA events is, by itself, sufficient to merit consideration of an ICD in a patient with structural heart disease, it is an imperfect surrogate outcome for SCD as it likely overestimates SCD risk.¹⁴⁰ For patients with ARVC, it is furthermore uncertain if stable VA and potentially fatal VA/SCD share the same predictors. Evidence from both clinical and translational research suggests a continuum between structural and electrical disease phases in ARVC, which could potentially imply different arrhythmia mechanisms.^{41,43} From a clinical perspective, it is therefore possible that rapid VA/SCD is not accurately predicted by a model that predicts the risk of any sustained VA.

To address this important clinical question, we sought to study the determinants of potentially fatal VA and SCD and to develop a specific prediction model for these events in an adequately powered population that represents the largest cohort of patients with definite ARVC to date.

We believe that this approach could provide valuable insights into the complex decision-making surrounding ICD placement.

Methods

Study Design

The design of this international observational cohort study is similar to what has previously been described¹⁴¹. In brief, our cohort combines longitudinal observational data from 5 registries encompassing 6 countries (supplementary table 1). This study is in accordance with the current international guidelines for prognostic research,¹³² conforms to the declaration of Helsinki, and was approved by local ethics and/or institutional review boards.

Study Population

From our international cohort of ARVC patients,¹⁴¹ we included all who were diagnosed with definite ARVC by the 2010 Task Force Criteria (TFC)¹⁷. The present study thus excludes patients with arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) not fulfilling definite diagnostic criteria for ARVC. Alternate diagnoses sharing similar clinical characteristics were excluded as clinically indicated. We included patients with and without a history of sustained VA at diagnosis. This differs from the cohort used for the development of the model for any incident sustained VA in which patients with a prior history of sustained VA were excluded.¹⁴¹ To maintain patient confidentiality, data and study materials will not be made available to other researchers for purposes of replicating the results. A limited dataset may be made available on request.

Study Outcomes

With the aim of predicting potentially fatal VA and SCD, the primary study outcome was the time to first life-threatening VA (LTVA) during follow-up, defined by a composite of SCD, aborted SCD, ventricular fibrillation (VF), and rapid ventricular tachycardia (VT; >250 bpm) that was either sustained (lasting ≥ 30 seconds) or terminated by ICD. The choice of 250 bpm as a cut-off

for rapid VT was pre-specified based on the widespread use of this threshold for VF therapy in many ICD studies since the PAINFREE trial in 2001^{118,121} and in clinical practice. This cut-off for life-threatening events is also consistent with prior ARVC arrhythmic risk prediction literature.^{85,89,91} In addition, we recorded outcomes of any sustained VA, heart transplantation, cardiovascular- and all-cause mortality.

Predictors

Based on clinical experience and the current literature, particularly a recent published meta-analysis¹³¹ and a prognostic model for predicting incident sustained VA in patients with ARVC,¹⁴¹ eight potential predictors were pre-selected and recorded at the time of diagnosis.^{85,91-93,131,141} These were: sex, age at diagnosis, recent (<6 months) cardiac syncope, number of premature ventricular complexes (PVCs) on 24-hour Holter monitoring, prior sustained VA events, number of anterior and inferior leads with T wave inversion (TWI), and left and right ventricular ejection fraction (LVEF, RVEF). The definitions for these predictor variables are presented in supplementary table 2. In addition, the relationship between the type of prior sustained VA event (only stable VT, as opposed to LTVA or unstable VT/VF) was studied (definitions in supplementary table 2). Each predictor variable was determined at the time of definite diagnosis, defined as one year before to one year after the date of diagnosis per TFC, but always prior to occurrence of the primary outcome.

Data Collection

Data were collected according to previously published standard operating procedures¹⁴¹. All ECG tracings were reviewed by a core laboratory consisting of two cardiac electrophysiologists (JCT and RT) blinded to the outcome data. Adjudication of reported genetic variants was performed by consensus of a team of specialists in cardiac genetics (BM, JDHJ, JPvT, CAJ)

according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines as previously described.^{133,141}

Statistical Analysis

Analyses were performed using R version 3.5.1 (R Foundation, Vienna, Austria). Categorical variables are presented as frequencies (percentages) and were compared using Fisher's exact tests. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range [IQR]) and compared using independent sample t-tests or Mann-Whitney U tests, as appropriate. The follow-up duration was calculated as the time interval from diagnosis to the outcome of interest or censoring. Censoring occurred at the most recent available clinical assessment, death from any other cause or heart transplantation. Event-free survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method and Cox Proportional Hazard regression analysis.

Missing Data

Missing data patterns were evaluated and the potential for bias was assessed by comparing the characteristics of patients with and without missing variables. Missingness was assumed to be at random and imputed using multiple imputations with chained equations or manually using qualitative assessment when available.¹²⁶ A total of 25 imputed datasets were generated in 20 iterations and the final results of all analyses were combined using Rubin's rules.¹²⁷

Model Development

The association between potential predictors and the primary outcome was estimated using Cox regression. The final predictors were selected via stepwise backward selection on Akaike's Information Criterion.¹³² The discriminative performance of the model was calculated by Harrell's C-statistic. The model was converted as a function of the individual risk prediction of having had

LTVA within time t :

$$P(LTVA, t) = 1 - S_0(t)^{\exp(LP)}$$

In which $S_0(t)$ represents the estimated baseline survival probability at time t and the linear predictor (LP) is the sum of the predictor variables in the model multiplied by their estimated coefficient.

Model Validation and Calibration

Validation of the model was performed by bootstrapping using 200 samples. Potential optimism was estimated by the pooled calibration slope of the bootstrap samples.¹²⁵ In addition, observed vs. predicted values were graphically evaluated.¹³⁵

Sensitivity Analyses

We assessed whether the predictions of LTVA were consistent in patients with and without a prior history of LTVA or unstable VT (according to the supplementary table 2 definition) by performing a sensitivity analysis excluding patients who had already suffered these events.

Additionally, we performed another sensitivity analysis comparing the performance of our model in individuals with and without *PKP2* (likely)pathogenic variants.

Results:

A cohort of 864 patients with definite ARVC was assembled from 15 centers in 6 countries in North America and Europe, including the 528 patients from the previously published cohort¹⁴¹. The average age at diagnosis was 39.5 ± 15.5 years and 53.4% (n=461) were male. More than half were probands (57.8%, n=499). Two-thirds (65.0%, n=539) had a (likely)pathogenic variant identified, predominantly a single heterozygous variant in Plakophilin 2 (*PKP2*) (77.6%,

n=418/539). Overall, 38.8% (n=335) of patients had a history of sustained VA at the time of diagnosis including 129 (14.9%, average age 39.7±15.5 years, 64% male, 57% with a (likely)pathogenic variant) with a prior history of LTVA or unstable VT. Other clinical characteristics are summarized in table 1. The study population was evenly distributed between North America (433) and Europe (431) (supplementary table 3).

Overall, only 6.6% of data for the 8 pre-specified predictors were missing, 58.3% (n=504) of patients had complete data for these predictors and none had more than 50% of them missing. The most common missing predictor was PVC count on 24-hour Holter monitor.

Outcomes

Over a median follow-up of 5.75 years [IQR 2.77, 10.58], 93 (10.8%) patients experienced a LTVA event, representing an event rate of 1.56%/year (95% CI 1.26-1.91). This included 15 patients (1.7%) with SCD or aborted SCD. Overall, 375 (43.4%) patients experienced any sustained VA event during follow-up. Over the course of follow-up, 42 (4.9%) patients died and 35 (4.1%) had cardiac transplantation. The median cycle length of LTVA classified VT events was 224 ms [210-230] while non-LTVA VT events had a median cycle length of 310 ms [280-350].

As depicted on Figure 1 panel A, history of a sustained VA prior to diagnosis was not associated with survival free from LTVA during follow-up (p=0.43). In contrast, prior sustained VA predicted recurrence of sustained VA (p<0.0001; Figure 1, panel B). However, no significant difference was found regarding the severity of the prior VA event, i.e., unstable or life-threatening, including aborted SCD, versus stable, on the risk of sustained VA recurrence (p=0.15).

Model Development

Baseline characteristics of patients with and without LTVA during follow-up are shown in table 1. The univariable and multivariable predictors of LTVA are presented in table 2. All predictors except prior sustained VA, LVEF and RVEF either had a significant ($p < 0.05$) or borderline significant univariable linear (or log-linear) relationship with the outcome. Subsequently, all variables were fitted into a multivariable model. Only 4 predictors were independently associated with the outcome: male sex ($p = 0.0021$), younger age at diagnosis ($p < 0.0001$), the 24-hour PVC count (log-linear relationship; $p = 0.010$) and the total number of leads with TWI ($p = 0.024$).

The following formula allows for the calculation of the 5-year risk of LTVA:

$$P(\text{LTVA at 5 years}) = 1 - 0.944^{\exp(\text{LP})}$$

Where:

$$\text{LP} = 0.6899 * \text{sex} - 0.0439 * \text{age} + 0.1844 * \ln(24 \text{ hour PVC count}) + 0.1153 * \text{Sum of anterior and inferior leads with TWI}$$

Supplementary table 4 provides the probability of survival ($S_0(t)$) at 1, 2, 3, and 4 years allowing calculation of risk for shorter time durations.

An online version of this new risk prediction model combined with the published sustained VA risk calculation model can be found at www.ARVCrisk.com

Model Validation

Our prediction model had an optimism-corrected C-statistic of 0.74 (95% CI 0.69-0.80). Internal validation with bootstrapping resulted in a calibration slope of 0.95 (95% CI 0.94-0.98), indicating only a small degree of over-optimism. Figure 2 visually shows calibration, demonstrating good concordance between predicted and observed events at 1 and 5 years. Calibration plots showing

similarly good agreement for predictions of shorter duration can be found in supplementary figure 1.

Clinical Utility

We explored and presented the implications of using different risk thresholds for ICD implantation using the prediction model. Figure 3 depicts the clinical impact of using different 5-year risk thresholds for ICD use with solid colors representing patients who would get an ICD, and red color representing patients with LTVA events during this period. Implanting ICDs in patients above an arbitrary 4% five-year risk threshold would result in implanting ICDs in 640 patients (74.1%) leaving 2 (0.2%) patients with unprotected LTVA events during 5-years of follow-up (i.e., protection rate of 97.7%, 84 patients with LTVA protected by an ICD/ a total of 86 patients with LTVA at 5 years). In comparison, setting an arbitrary threshold of 10% would result in implanting ICDs in 315 (36.5%) leaving 23 (2.7%) patients with unprotected LTVA (protection rate 73.3%, 63 patients with LTVA protected by an ICD/ a total of 86 patients with LTVA at 5 years). To further illustrate the use of the model, supplementary table 5 depicts the characteristics of 3 patients from our cohort and their calculated LTVA risk alongside with a comparison to the published sustained VA model¹⁴¹.

Sensitivity Analyses

LTVA Prediction in Patients with no Prior History of LTVA or Unstable VT

We performed a sensitivity analysis excluding patients with a prior history of unstable or life-threatening VA to ensure that our predictors remain consistent in predicting incident LTVA. Patients presenting with aborted SCD or unstable and/or rapid VT would likely undergo ICD

placement such that it is imperative for the model to perform well in the remaining subset. Overall, 735 patients did not have such prior events and had similar characteristics as the complete cohort (supplementary table 6). Over a median follow-up of 5.64 years [2.66-10.47] 75 of these patients experienced a LTVA including 12 SCD/aborted SCDs. The same predictors as for primary analysis, were fitted into a multivariable model. As shown in supplementary table 7, the same 4 predictors with similar weights remained in the model. This model performed well with an optimism-corrected C-statistic of 0.75 (95%CI 0.69-0.80) and a calibration slope of 0.95 (95%CI 0.93-0.97).

Comparison of the performance of the model in *PKP2* variant carriers vs non-carriers

We performed another sensitivity analysis to assess the potential differences in the performance of our model in patients with and without a *PKP2* (likely)pathogenic variant. First, adding *PKP2* variant status to our model caused almost no shift in the predictive effect of any of the included variables (supplementary table 8). Second we evaluated separately the performance of our model in those with and without a *PKP2* (likely)pathogenic variants. The calibration curves showed equally good performance in both groups (supplementary figure 2).

Discussion

Main Findings

In this paper, we used a large cohort of multinational ARVC patients to specifically assess LTVA in ARVC as a surrogate marker that more closely approximates SCD. This effort had two aims.

First, we sought to get a better understanding of the specific determinants of potentially fatal arrhythmias in an adequately powered ARVC population, with the underlying rationale that these

might differ from those for stable sustained VT.

Second, we intended to refine the prediction of these events by providing a distinct prediction model for LTVA that can be used in all newly diagnosed ARVC patients in addition to the published incident sustained VA prediction model.¹⁴¹

The three main findings are as follows:

First, prior history of any VA or LTVA/unstable VT did not predict subsequent LTVA. This finding differs from the outcome “any sustained VA” which, as expected, was predicted by prior sustained VA events. Second, after evaluating several predefined clinical and demographic predictors, only 4 remained independently associated with LTVA: younger age, male sex, PVC count and the number of leads with TWI. Notably, the severity of functional alteration (i.e. RVEF, LVEF) was not associated with LTVA in multivariable analyses. Third, LTVA events can be predicted with reasonable accuracy by a risk prediction model that has adequate discrimination (C-statistic of 0.74) and consistency through internal validation (calibration slope of 0.95).

LTVA as a Closer Surrogate for SCD in ARVC

With the appropriate recognition of the significant risk of VA in ARVC and subsequent widespread use of ICDs, SCD has fortunately become a rare occurrence after the diagnosis of ARVC is established. Conducting a randomized controlled trial of ICD use would no longer be ethical such that surrogate outcomes are required in studies designed to inform decision-making for ICD placement. The most widely used surrogate is a composite of any sustained or ICD treated ventricular arrhythmia, as used in the recently published risk prediction model for incident VA.¹⁴¹ While the underlying risk of SCD is known to be overestimated when using ICD treated events as

a surrogate¹⁴⁰, the extent of this overestimation might be particularly important in ARVC as the difference between the rate of VA events and underlying rate of SCD is higher than what is found in other conditions such as in hypertrophic cardiomyopathy, reflecting the higher rate of scar-related hemodynamically stable monomorphic VT in ARVC.¹⁴² In the cohort used to develop the initial arrhythmic risk calculator for incident VA, only 36% of events (53/146 sustained VA events) were LTVA.¹⁴¹ We thus believe that restricting the outcome to LTVA, while not replacing the more comprehensive outcome of any sustained VA, could provide incremental information on the risk of SCD. More closely targeting potentially lethal arrhythmias can be of particular interest in resource-limited settings where event rates must be higher to justify ICDs. This model may also provide new information for a more comprehensive approach to the shared decision-making for ICD implantation. The LTVA model might be of particular importance in patients with borderline indications, in those who are reluctant to accept this therapy, and in cases where the risk of ICD-related complications is deemed higher.

Identified Predictors and Prior Studies

While any sustained VA has been the most commonly used outcome in ARVC risk prediction research, only a few studies have specifically reported on the prediction of LTVA using a similar definition as in the present study.^{85,91-93} Given the limited sample size in each cohort and lower frequency of LTVA events, interpretation is uniformly hampered by insufficient power to discern the independent effect of individual predictors. Similarly to our study, identified predictors of LTVA have included younger age at presentation,^{91,92} male sex⁹³ and higher PVC burden.⁹¹ Our results thus further support the importance of male sex¹⁴³ and younger age as predictors and highlight the importance of PVC count as an easily measured indicator of electrical activity and instability of the disease. On the other hand, prior sustained VA was interestingly not predictive

of LTVA events in the present study. This may be surprising at first glance. Yet, the predictive value of prior sustained events for incident LTVA has been inconsistent in the literature. Two studies reported no association between prior VT^{85,92} and subsequent unstable VA, with only 1% of patients with VT subsequently developing VF⁸⁵ in one study. Conversely, a recent large series reported hemodynamically stable VT to be a predictor of subsequent lethal VA⁸² but the endpoint was substantially different as it excluded rapid VT and included electrical storm. LV dysfunction¹⁴⁴ was associated with SCD in one study and syncope⁸⁹ with LTVA in another. RV dysfunction has not been associated specifically with LTVA in prior literature nor in this study despite being a good predictor of any sustained VA outcomes^{131,141}, illustrating that unstable arrhythmias might occur before scar burden negatively affects RVEF.

The Specific Determinants of LTVA and Mechanistic Rationale

Interestingly, we found that the predictors of LTVA differ from those associated with any sustained VA by not being predicted by the extent of functional impairment (RVEF, LVEF), nor by prior sustained VA or syncopal events. These findings are consistent with the long recognized notion that an early electrical phase of the disease predisposes to rapid unstable ventricular arrhythmia and is independent from the severity of the underlying substrate. This concept is now further supported by accumulating clinical⁴¹ and experimental evidence^{43,46,145,146} More data now link desmosomes to other components of the intercalated disk including the sodium channel and gap junction.^{46,145,146} More recently, conduction delays and electrogram fractionation developing before detectable cardiac imaging and histological abnormalities have also been reported in human and murine desmoplakin mutation carriers.⁴³ Furthermore, inflammatory infiltration has long been recognized as a histopathological feature of ARVC,³⁹ and ARVC patients have elevated levels of circulating inflammatory cytokines.^{38,147} More recent work in a murine model and in induced

pluripotent stem cells (iPSC) demonstrated that myocytes produce and secrete potent inflammatory cytokines.⁴⁰ Thus, inflammatory signaling in ARVC may act as both intrinsic and extrinsic contributors in aberrant electrophysiology and histopathological remodelling early in disease pathogenesis. While the clinical correlations of these phases and mechanisms of disease with arrhythmic outcomes have yet to be elucidated, they could explain why identified predictors do not depend on the burden of scar as a substrate for re-entry and do not include prior sustained or non-sustained ventricular arrhythmia. Rather, this form of disease instability could perhaps be better explained by interactions between desmosomes and other electrical cellular components as well as inflammatory signals.

Clinical Utility of a Prediction Model for LTVA

This second prediction model for arrhythmic risk in ARVC is by no means intended to replace the published model for predicting incident sustained VA in newly diagnosed ARVC patients.¹⁴¹ Rather, the intent is to expand the probabilistic framework for decision making for physicians and patients. Each model provides different information. Whereas the model with incident sustained VA is highly sensitive in capturing SCD, it is likely to over-estimate the true risk of SCD. On the other hand, restricting the outcome to LTVA enhances specificity for SCD but could potentially lead to the exclusion of slower events that may degenerate into more rapid potentially fatal VA if left untreated. We thus propose that the clinical shared decision-making process should take into account the 2 predictions obtained for a patient with no prior history of ventricular arrhythmias when considering the important decision of ICD use for primary prevention. For example, in a patient wanting to minimize risk of SCD, the decision process might rely more on the predictions of the sustained VA model than on the more stringent predictions of the LTVA model. This process is illustrated in supplementary table 5. Finally, these two predictive models, as any other prediction

tool in medicine, are not intended to substitute for clinical judgement but rather to augment it by providing pertinent individualized information to facilitate the shared decision-making process.

Another concern stemming from the fact that these two outcomes, LTVA and any sustained VA, have a different set of predictors is that the sustained VA prediction model might disproportionately under-estimate the risk of LTVA in a certain profile of patients. Reassuringly however, patients with the lowest calculated risk of sustained VA as per the published sustained VA risk model, also experience a low LTVA event rate while patients who experienced a LTVA event were at significantly higher calculated risk of any sustained VA than patients who did not suffer these events (supplementary figure 3). Finally and importantly, despite not being independent predictors of LTVA, prior sustained events are powerful predictors of recurrent sustained VA events with more than 50% of patients suffering recurrences at 5 years (figure 1, panel B). We thus do not suggest that our findings should impact the usually recommended approach of ICD implantation in secondary prevention for patients with structural heart disease.

Limitations

Our cohort is drawn from North-European and North American academic centers with a population predominantly of Caucasian descent with a high rate of pathogenic *PKP2* variants. Caution should thus be exerted when extrapolating our results to different populations. While the model performed equally well in patients with and without pathogenic *PKP2* variants, external validation of our model will be an important additional step in the future. In particular, the model may underperform in cohorts with genotypes poorly represented in this study for instance Naxos disease patients or patients with a *TMEM43* founder variant. Importantly, we only included patients with a definite diagnosis of ARVC thus excluding patients in the “concealed phase” of the disease, patients with

a possible or borderline ARVC diagnosis or with non-ARVC forms of ACM in which our results cannot be applied. Although a widely used measure of RV function, RVEF might lack sensitivity in detecting subtle changes in early structural disease^{61,148} that could potentially be valuable predictors of LTVA.

Finally, while being a closer surrogate for SCD than all sustained VA, LTVA still represents an imperfect outcome. Despite being a widely used threshold and typically indicative of a significant clinical event, the cut-off of 250 bpm may nevertheless still overestimate the underlying risk for SCD while potentially missing slower events that could degenerate into lethal arrhythmias.

Conclusion

In patients with ARVC, LTVA events are not independently predicted by prior sustained VA events, nor by the extent of functional heart disease. Independent predictors of LTVA are young age, male sex, burden of ventricular ectopy and total number of anterior and inferior leads with TWI. These life-threatening events can be accurately predicted by a novel prediction model that can be used in any newly diagnosed definite ARVC patient. An integrative approach using both prediction models (i.e., all sustained VA and LTVA) has the potential to provide clinicians and patients with complementary data to inform shared decision making for ICD implantation in ARVC.

Acknowledgements

The authors thank Rob Roudijk, MD and Freyja van Lint, MD for data collection and the ARVC patients and families who have made this work possible.

Funding

This work was supported by the Canadian Heart Rhythm Society George Mines Traveling Fellowship to JC.-T.; the Montreal Heart Institute Foundation ‘Bal du Coeur’ bursary to JC.-T.; The Marvin and Philippa Carsley Chair of medicine to JC.-T, RT. And MT.

The Johns Hopkins ARVD Program is supported by the Dr Francis P. Chiaramonte Private Foundation, the Leyla Erkan Family Fund for ARVD Research, the Dr Satish, Rupal and Robin Shah ARVD Fund at Johns Hopkins, the Bogle Foundation, the Healing Hearts Foundation, the Campanella family, the Patrick J. Harrison Family, the Peter French Memorial Foundation, and the Wilmerding Endowments. The Johns Hopkins ARVD and Zurich ARVC Programs are also supported by a joint grant from the Leonie-Wild Foundation

The Dutch ARVC program is supported by the Dutch Heart Foundation (CVON2018-30 PREDICT2, CVON eDETECT 2015-12) and the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO) – travel grant 040.11.586 to CAJ. FWA. Is supported by UCL Hospitals NIHR biomedical research center.

The Zurich ARVC Program is supported by the Georg und Bertha Schwyzer Winiker Foundation, the Baugarten Foundation, and the Swiss Heart Foundation.

The Canadian ARVC registry is supported by the Heart in Rhythm Organization (AK, Principal Investigator) receiving support from the CIHR (RN380020 – 406814).

The Nordic ARVC registry is supported by the Norwegian Research Council (grant #288438, KH), the Swedish Heart-Lung Foundation (grant #20180444, PGP), the Swedish Healthcare system (ALF-grant #46702, PGP and ALF-grant LIO-796561(AS))

Disclosures:

HC. Is a consultant for Medtronic Inc. and St. Jude Medical/Abbott. H.C. receives research support from Boston Scientific Corp. CT. and CAJ. Receive salary support from this grant. CAJ. Has received funding for an invited lecture from Abbott. HT. receives research support from Abbott. AMS. Received lecture honoraria from Boston Scientific Corp. SLZ. Receives salary support from Siemens Healthcare. S-CY has research grants from Medtronic and Biotronik and is consultant for Boston Scientific. DPJ. Is a consultant for 4D Molecular Therapeutics, ADRx, Pfizer, and Blade Therapeutics, and receives research support from Eidos Therapeutics and Array Biopharma. SC receives laboratory supplies from Novartis. AK. Receives research and consulting fees from Medtronic.

References

1. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:2108-2115.
2. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019;40:1850-1858.
3. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, Shalaby A, Schaechter A, Subacius H, Kadish A. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation I. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*. 2006;113:776-82.
4. Ingles J, Bagnall RD, Yeates L, McGrady M, Berman Y, Whalley D, Dufloy J, Semsarian C. Concealed Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Sudden Unexplained Cardiac Death Events. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11
5. Gomes J, Finlay M, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Asimaki A, Saffitz JE, Quarta G, Nobles M, Syrris P, Chaubey S, et al. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study. *Eur Heart J*. 2012;33:1942-53.
6. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162:W1-73.
7. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14.
8. Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, Stark AJ, Koehler JL, Chisner MB, Machado C, Adkisson WO, Pain FI. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:796-801.
9. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367:2275-83.
10. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010;122:1144-52.
11. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108:3084-91.
12. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Kamel IR, Zimmerman SL, Judge DP, Crosson J et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in

Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.

13. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, Hauer RNW, Asselbergs FW, teRiele A. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm.* 2018.

14. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NA, 3rd. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64:119-25.

15. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, McNitt S, Calkins H, Mark Estes NA, 3rd, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, Towbin JA et al. Clinical Presentation and Outcomes by Sex in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Findings from the North American ARVC Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:555-62.

16. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2015;17:405-24.

17. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in medicine.* 2011;30:377-99.

18. B. Rubin D. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* United states: John Wiley and sons; 1987.

19. Steyerberg EW . *Clinical prediction models a practical approach to development, validation, and updating.* New York: Springer; 2009.

20. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010;21:128-38.

21. McKenna WJ, Asaad NA, Jacoby DL. Prediction of ventricular arrhythmia and sudden death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1859-1861.

22. Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S, Saguner AR, Mueller-Burri AS, Haegeli LM, Wolber T et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol.* 2014;113:1728-34.

23. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68:2540-2550.

24. Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8:521-6.

25. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang FX, van der Nagel R, Hund T, Birchmeier W, Mohler P, van Veen TA et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res.* 2012;95:460-8.

26. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, Pfenniger A, Chkourko Gusky H, Novelli V, Kim C, Tirasawadichai T et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation.* 2014;129:1092-103.

27. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, Squarcioni CP, McKenna WJ, Thiene G et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm*. 2004;1:3-11.
28. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1512-20.
29. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winterfield JR, Mackey-Bojack S, Picken MM, Cooper LT, Wilber DJ, Marcus FI, Basso C et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4:743-52.
30. Mavroidis M, Davos CH, Psarras S, Varela A, N CA, Katsimpoulas M, Kostavasili I, Maasch C, Vater A, van Tintelen JP et al. Complement system modulation as a target for treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015;110:27.
31. Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, Bueno-Beti C, Bedja D, Scalco A, Amat-Alarcon N, Andersen P, Judge DP, Tung L et al. Therapeutic Modulation of the Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019.
32. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and Echocardiography for Identification of Arrhythmic Events in Early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:503-513.
33. Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, Haugaa KH. Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmia in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Primary Prevention Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1377-1386.

Figures

Figure 1.

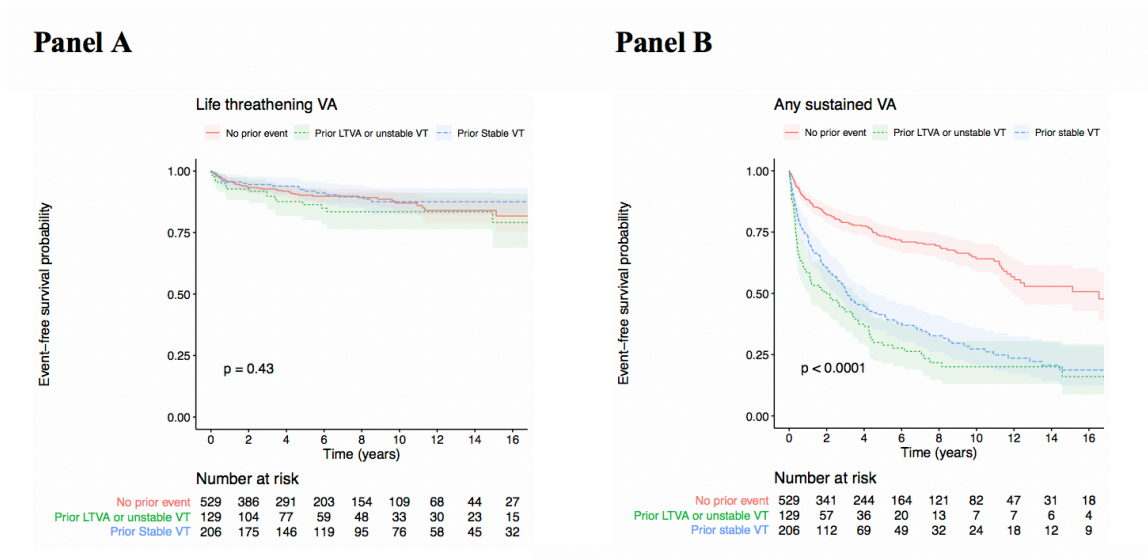


Figure 1. Survival free from life-threatening ventricular arrhythmia (LTVA) (panel A) and any sustained ventricular arrhythmia (panel B). The cumulative event-free survival for life-threatening ventricular arrhythmia (LTVA) is plotted in **Panel A**. LTVA events occurred in follow-up in 52 patients with no prior sustained VA event at baseline, 19 with prior LTVA/unstable VT a and 23 with prior stable VT. The cumulative event-free survival for any ventricular arrhythmia (VA) is plotted in **Panel B**. Sustained VA events occurred in follow-up in 147 patients with no prior sustained VA event at baseline, 91 with prior LTVA/unstable VT a and 137 with prior stable VT. For both panels, 95% confidence intervals are provided (shaded area). VT, ventricular tachycardia.

Figure 2.

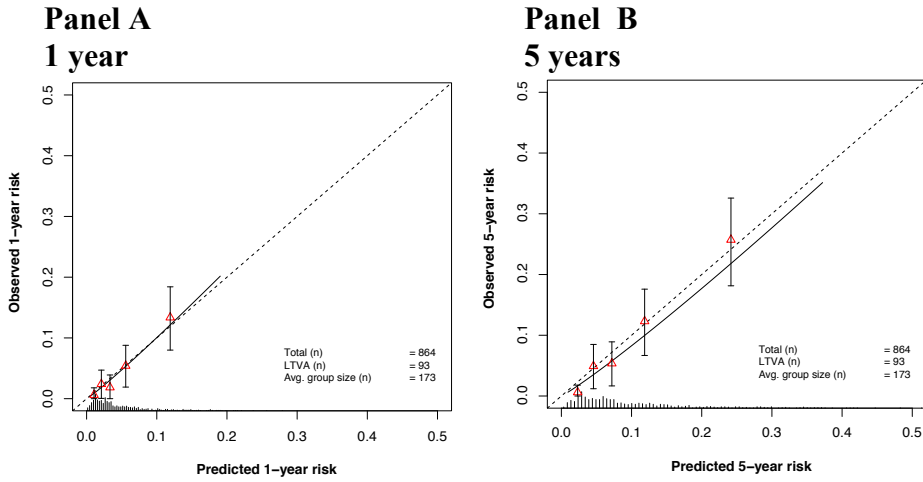


Figure 2. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 5-year risk of the primary outcome of life-threatening ventricular arrhythmia (LTVA). Triangles represent binned Kaplan-Meier estimates with 95% confidence intervals for quintiles of predicted risk. Straight line is the continuous calibration hazard regression. Dotted line represents perfect calibration. Spike histogram on the X-axis reflects the number of patients with a predicted risk corresponding to the X-axis value.

Figure 3.

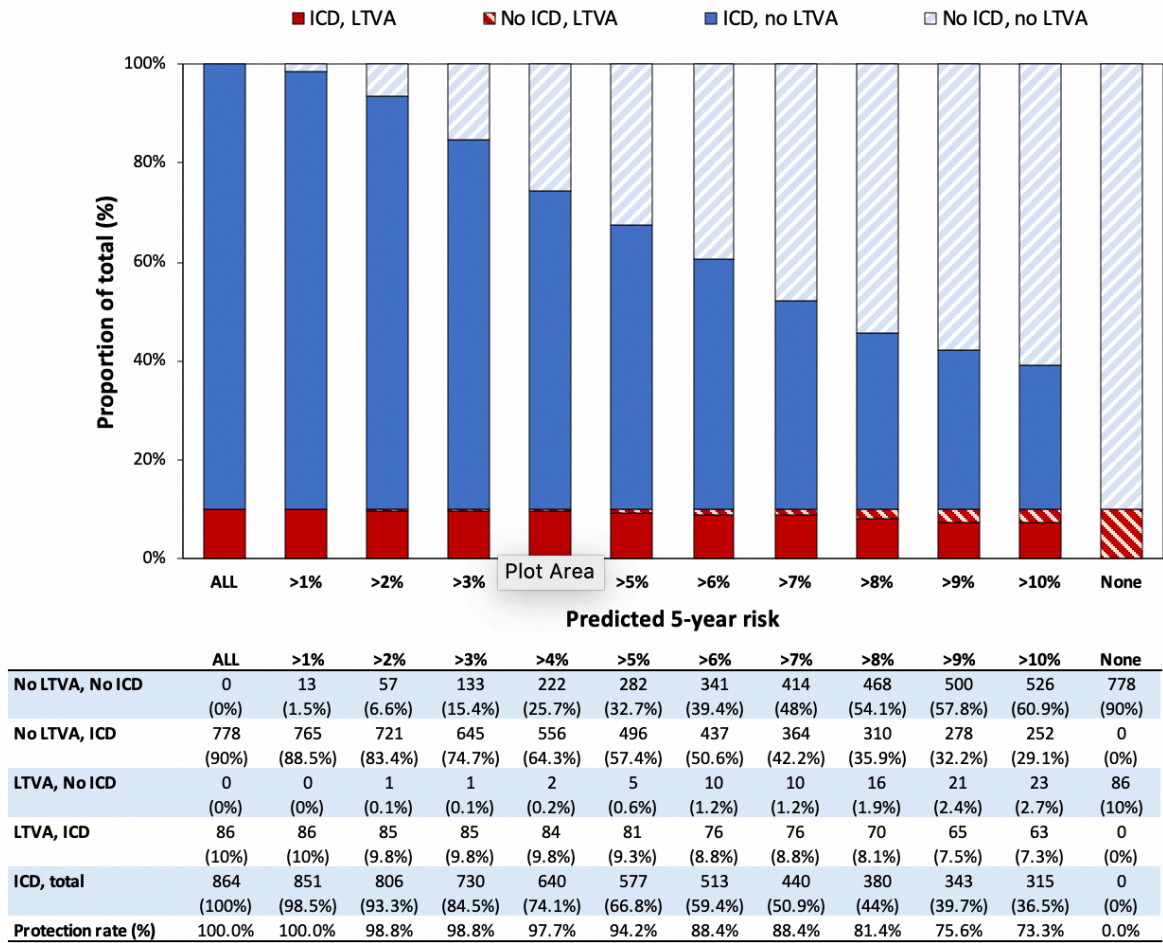


Figure 3. Outcomes of patients associated with model-based implantable cardioverter-defibrillator use thresholds.

The implications of using implantable cardioverter-defibrillators

(ICD) in all (left bar) or none (right bar) of the patients are shown. The bars show the impact of

using different ICD placement thresholds based on the 5-year risk calculated by our model. Each

bar represents the complete cohort (n=864) and color coding represents the proportion of patients

experiencing LTVA (red) or absence thereof (blue) as well as the placement (solid colors) versus

the non-placement (striped colors) of an ICD. The number of patients in each of the four

categories is presented in the table below.

Tables :

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

	Overall	Patients without LTVA in follow-up	Patients with LTVA in follow-up	P-value
Total	864	771	93	
Demographics				
Male sex	461(53.4)	398(51.6)	63(67.7)	0.005
Age at diagnosis (years)	39.5 ± 15.5	40.6 ± 15.5	30.9 ± 13.2	<0.001
Caucasian ethnicity (n=809)	784(96.9)	701(96.8)	83(97.6)	0.354
Proband status	499(57.8)	420(54.5)	79(84.9)	<0.001
Presence of pathogenic mutation (n=829)	539(65.0)	474(64.2)	65(71.4)	0.214
Pathogenic variant (n=809)				0.022
<i>PKP2</i>	418(50.4)	362(49.1)	56(61.5)	
<i>DSP</i>	28(3.4)	24(3.3)	4(4.4)	
<i>DSG2</i>	28(3.4)	27(3.7)	1(1.1)	
<i>DSC2</i>	5(0.6)	4(0.5)	1(1.1)	
<i>PLN</i>	41(4.9)	39(5.3)	2(2.2)	
Multiple mutations	11(1.3)	11(1.5)	0(0.0)	
Other	8(0.9)	7(0.9)	1(1.1)	
History				
Prior sustained VA	335(38.8)	295(38.3)	40(43)	0.438
Prior LTVA and unstable VA	129(14.9)	111(14.4)	18(19.4)	0.266
Symptoms (n=863)	626(72.5)	545(70.8)	81(87.1)	0.001

Recent cardiac syncope (n=847)	130(15.3)	108(14.3)	22(23.7)	0.028
ECG/Continuous ECG monitoring				
TWI in ≥ 3 precordial leads (n=837)	497(59.4)	432(57.8)	65(73.0)	0.008
TWI in ≥ 2 inferior leads (n=817)	154(18.8)	130(17.8)	24(27.3)	0.046
NSVT (n=700)	566(70.2)	495(68.6)	71(84.5)	0.004
24h PVC count (n=553)	1069[315-3955]	1007[273-3637]	2860[782-5406]	0.003
Imaging				
RVEF (%) (n=800)	42.5 \pm 10.4	42.7 \pm 10.4	40.6 \pm 10.0	0.086
LVEF (%) (n=824)	57.5 \pm 8.3	57.5 \pm 8.3	57.0 \pm 8.4	0.574
Treatment at baseline				
ICD	450(52.1)	391(50.7)	59(63.4)	0.027
Beta blockers (n=817)	394(48.2)	352(48.2)	42(48.3)	1
Anti-arrhythmic drugs (n=816)	252(27.0)	225(27.3)	27(24.1)	0.522
VT ablation	152(17.6)	142(18.4)	10(10.8)	0.091

Variables are expressed as frequency (%), mean \pm SD or median [IQR]. Total number of patients for a given variable mentioned if missing data. *DSC2=desmocollin-2; DSG2=desmoglein-2; DSP=desmoplakin;*
 ECG=electrocardiogram; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; IQR=interquartile range; LVEF=left ventricular ejection fraction; NSVT=non-sustained ventricular tachycardia; *PKP2=plakophilin-2; PLN=phospholamban;* PVC=premature ventricular complex; RVEF=right ventricular ejection fraction;
TMEM43=Transmembrane protein 43; TWI=T-wave inversion; VA=ventricular arrhythmia; VT=ventricular tachycardia.

Table 2. Life-threatening Ventricular Arrhythmia (LTVA) Risk Prediction Model

	Univariable model		Multivariable (final model)	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Male sex	1.78(1.15-2.76)	0.009	1.99(1.28-3.10)	0.0021
Age (per year increase)	0.96(0.94-0.97)	<0.0001	0.96(0.94-0.97)	<0.0001
Recent cardiac syncope	1.69(1.04-2.72)	0.0317		
Prior sustained VA	0.96(0.63-1.46)	0.850		
24 h. PVC count (ln)*	1.21(1.06-1.39)	0.002	1.23(1.04-1.38)	0.010
Leads with TWI ant. + inf.	1.14(1.04-1.25)	0.005	1.12(1.02-1.24)	0.024
RVEF (per % decrease)	1.02(1.00-1.04)	0.095		
LVEF (per % decrease)	1.02(0.99-1.04)	0.32		

*PVC count had a log-linear relationship

Abbreviations as per table 1.

Supplemental Material

Supplementary tables

Supplementary Table 1: Included registries and associated hospitals

Registry	Director	Included hospitals
Johns Hopkins ARVD Registry	Dr Hugh Calkins	Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA
Netherlands ACM Registry	Dr Richard Hauer Dr Peter van Tintelen Dr Anneline te Riele	University Medical Center, Utrecht University Medical Center, Groningen Leiden University Medical Center, Leiden Amsterdam UMC (Academic Medical Center), Amsterdam Amsterdam UMC (Vrije Universiteit Medical Center), Amsterdam Erasmus Medical Center, Rotterdam
Swiss ARVC Registry	Dr Firat Duru	University Heart Center, Zurich University Hospital Bern Triemli Hospital Zurich
Nordic ARVC Registry sites	Dr Kristina H. Haugaa Dr Pyotr Platonov Dr Anneli Svensson	University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway Skane University Hospital, Lund, Sweden Linkoping University, Linkoping, Sweden
Canada, Montreal Registry Vancouver Registry	Dr Mario Talajic Dr Andrew Krahn	Cardiovascular Genetics Center, Montreal Heart Institute British Columbia inherited arrhythmia clinic

Supplementary Table 2: Pre-specified Predictors and Definitions*

Predictor	Definition
Sex	Male or female
Age	Age at diagnosis by 2010 Task Force Criteria
Recent cardiac syncope	Transient loss of consciousness and postural tone with spontaneous recovery with likely arrhythmic mechanism, excluding vasovagal etiology < 6 months before diagnosis
PVC count	Number of PVCs over a 24-hour recording
Number of leads with TWI	Number of leads with T wave inversion in anterior and inferior derivations
RVEF [†]	%
LVEF [†]	%
Prior sustained VA	Any sustained arrhythmic event prior to the time of diagnosis according to Task Force Criteria 2010 including sustained VT (≥ 100 bpm, for ≥ 30 sec or hemodynamically unstable, or terminated by ICD intervention) or SCA.
Prior LTVA or Unstable VT [‡]	Sustained arrhythmic event prior to the time of diagnosis that is either: <ul style="list-style-type: none"> 1- LTVA defined as a composite of SCD, aborted SCD, ventricular fibrillation/flutter (VF), rapid ventricular tachycardia (VT) (lasting ≥ 30 seconds at > 250 bpm), sustained or terminated by ICD intervention 2- Hemodynamically unstable ventricular tachycardia defined as VT with loss of consciousness or pre-syncope
Only prior sustained stable VT [‡]	Sustained arrhythmic event prior to the time of diagnosis that is VT lasting ≥ 30 secs at ≥ 100 bpm or terminated by electrical cardioversion in the absence of LTVA or Unstable VT events as defined above.

*All predictors were determined at diagnosis, as specified in the text.

[†] Cardiac magnetic resonance derived value preferred

[‡] Patients who both had prior LTVA or Unstable VT and Sustained stable VT will be considered as having had prior LTVA or Unstable VT.

Abbreviations: LTVA, Life-threatening ventricular arrhythmia; NSVT, non-sustained ventricular tachycardia; PVC, premature ventricular complex; TWI, T-wave inversion; RVEF, Right ventricular ejection fraction; LVEF, Left ventricular ejection fraction; SCA, Sudden cardiac arrest; VA, ventricular arrhythmia; VT, ventricular tachycardia.

Supplementary Table 3: Baseline characteristics according to registry/country

	Johns Hopkins	Netherlands	Canadian	Zurich	Nordic
Total	362	255	71	46	130
Demographics					
Male sex	175 (48.3)	142 (55.7)	42 (59.2)	24 (52.2)	78 (60.0)
Age at diagnosis (years)	35.6(14.13)	42.15 (15.01)	41.42 (17.10)	38.54 (15.75)	44.31 (16.83)
Caucasian ethnicity	345 (95.8)	253 (99.2)	14 (77.8)	45 (97.8)	127 (97.7)
Proband status	214 (59.1)	133 (52.2)	41 (57.7)	40 (87.0)	71 (54.6)
Pathogenic variant	227 (63.9)	197 (77.3)	26 (39.4)	11 (36.7)	78 (63.4)
<i>PKP2</i>	180 (50.7)	150 (58.8)	16 (24.2)	6 (20.0)	66 (53.7)
<i>DSP</i>	16 (4.5)	1 (0.4)	2 (3.0)	3 (10.0)	6 (4.9)
<i>DSG2</i>	14 (3.9)	4 (1.6)	4 (6.1)	1 (3.3)	5 (4.1)
<i>PLN</i>	3 (0.8)	37 (14.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	14(4)	5 (2)	3 (4.5)	1 (3.3)	1 (0.8)
History					
Symptoms	278 (77.0)	203 (79.6)	47 (66.2)	36 (78.3)	62 (47.7)
Cardiac syncope	93 (25.7)	68 (26.7)	20 (28.2)	12 (26.1)	39 (30.0)
Recent syncope (n=)					
Prior history of Sustained VA	135 (37.3)	108 (42.4)	38 (53.5)	0 (0.0)	54 (41.5)
Prior LTVA and unstable VA	46 (12.7)	33 (12.9)	27 (38.0)	0 (0.0)	23 (17.7)
ECG / continuous ECG monitoring					
TWI in ≥ 3 precordial leads	227 (66.6)	133 (53.0)	39 (54.9)	32 (71.1)	66 (51.2)
TWI in ≥ 2 inferior leads	66 (20.5)	46 (18.3)	10 (14.3)	5000 6.7)	29 (22.5)
Non-sustained VT	156 (54.9)	116 (55.2)	28 (44.4)	24 (58.5)	24 (23.5)
24h PVC count	1404 [366, 4996]	1107 [535, 3559]	637 [24 3900]	1005 [475, 3641]	544 [56, 1562]
Imaging					
RVEF (%)	42.22 (10.75)	44.22 (8.35)	40.88 (11.25)	40.46 (10.44)	41.54 (11.73)
LVEF (%)	58.51 (8.11)	57.51 (7.13)	57.22 (8.23)	54.40 (10.82)	55.59 (9.18)

Treatment at baseline

ICD	223 (61.6)	102 (40.0)	48 (67.6)	18 (39.1)	59 (45.4)
Beta blockers	161 (47.1)	76 (30.0)	25 (36.2)	20 (43.5)	53 (40.8)
Anti-arrhythmic drugs	81 (25.3)	98 (39.0)	22 (31.4)	9 (19.6)	43 (33.3)

Follow-up (years)	4.61 [1.83, 9.67]	8.21 [4.66, 13.02]	3.52 [2.15, 6.65]	4.04 [2.46, 10.28]	7.37 [3.61, 10.31]
--------------------------	----------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------

Variables are expressed as frequency (%), mean±SD or median [IQR]. Total number of patients for a given variable

mentioned if missing data. *DSG2*, desmoglein-2; *DSP*, desmoplakin; ICD, implantable cardioverter-defibrillator;

IQR, interquartile range; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSVT, non-sustained ventricular tachycardia;

PKP2, plakophilin-2; *PLN*, phospholamban; PVC, premature ventricular complex; RVEF, right ventricular ejection

fraction; TWI, T-wave inversion; VA, ventricular

arrhythmia.

Supplementary Table 4: Probability of survival for different time duration.

Duration	Probability of Survival ($S_0(t)$)
1 year	0.974
2 years	0.964
3 years	0.960
4 years	0.954
5 years	0.944

Supplementary Table 5: Calculation of risk of incident LTVA in 3 patients along with their calculated risk of sustained ventricular arrhythmia as per the published sustained VA risk model

Patient 1		Patient 2		Patient 3																								
Demographics: 19 year old female		Demographics: 60 year old male		Demographics: 49 year-old female																								
Pedigree: Family member		Pedigree: Proband		Pedigree: Proband																								
History of recent syncope: No		History of recent syncope: No		History of recent syncope: No																								
Arrhythmia: 1 PVC/24h, no NSVT		Arrhythmia: 11180 PVC/24h, NSVT		Arrhythmia: 28948 PVC/24 h, NSVT																								
ECG: 3 leads with TWI		ECG: 4 leads with TWI		ECG: 5 leads with TWI																								
RV function: 57%		RV function: 44%		RV function: 35%																								
Events:		Events:		Events:																								
LTVA at 5 year follow-up: No		LTVA at 5 year follow-up: No		LTVA at 5 year follow-up: No																								
VA at 5 year follow-up: No		VA at 5 year follow-up: Yes		VA at 5 year follow-up: Yes																								
Calculated Risk		Calculated Risk		Calculated Risk																								
Risk of LTVA at 5 years (new model): 3.5%		Risk of LTVA at 5 years (new model): 7.0%		Risk of LTVA at 5 years (new model): 7.6%																								
Risk of VA at 5 years (published model): 3.8%		Risk of VA at 5 years (published model): 35.5%		Risk of VA at 5 years (published model): 43.2%																								
LTVA model: Calculation of Linear Predictor (LP)																												
0.6899	x	Sex (1=M, 0=F)	-	0.0439	x	age	+	0.1844	x	Ln (PVC count in 24h)	+	0.1153	x	Leads with TWI	=	LP												
1	0.6899	0		0.0439		19		0.1844		1		0.1153		3		-0.488												
2	0.6899	1		0.0439		60		0.1844		11180		0.1153		4		0.236												
3	0.6899	0		0.0439		49		0.1844		28948		0.1153		5		0.320												
Sustained VA model: Calculation of Linear Predictor (LP)																												
.488	x	Sex (1=M, 0=F)	-	.022	x	age	+	.170	x	Ln (PVC count in 24h)	+	.113	x	Sum of TWI ant + inf	+	.811	x	NSVT (1=yes, 0=no)	+	.657	x	Recent syncope (1=yes, 0=no)	-	.025	x	RVEF	=	LP
1	.488	0				19				1				3				0				0						-1.51
2	.488	1				60				11180				4				1				0						0.920
3	.488	0				49				28948				5				1				0						1.173
Calculation of 5 year risk of LTVA										Calculation of 5 year risk of Sustained VA																		

	1	-	0.944	Exp	PI	=	
1	1	-	0.944	Exp	-0.488	=	3.5%
2	1	-	0.944	Exp	0.236	=	7.0%
3	1	-	0.944	Exp	0.320	=	7.6%

	1	-	0.8396	Exp	PI	=	
1	1	-	0.8396	Exp	-1.51	=	3.8%
2	1	-	0.8396	Exp	0.920	=	35.5%
3	1	-	0.8396	Exp	1.173	=	43.2%

Supplementary Table 6: Baseline characteristics of patients without a prior history of unstable or life-threatening ventricular arrhythmia

	Overall	Patients without incident LTVA	Patients with incident LTVA	P-value
Total	735	660	75	
Demographics				
Male sex	378 (51.4)	330 (50.0)	48 (64.0)	0.029
Age at diagnosis (years)	39.48 (15.53)	40.46 (15.50)	30.79 (13.00)	<0.001
Caucasian ethnicity (n=707)	681 (97.0)	613 (97.0)	68 (97.1)	0.327
Proband status	414 (56.3)	350 (53.0)	64 (85.3)	<0.001
Pathogenic variant (%) _(n=705)	466 (66.3)	412 (65.4)	54 (74.0)	0.181
Pathogenic variant (n=705)				0.006
<i>PKP2</i>	361 (51.4)	312 (49.5)	49 (67.1)	
<i>DSP</i>	26 (3.7)	23 (3.7)	3 (4.1)	
<i>DSG2</i>	25 (3.6)	24 (3.8)	1 (1.4)	
<i>JUP</i>	3 (0.4)	3 (0.5)	0 (0.0)	
<i>TMEM43</i>	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	
<i>PLN</i>	35 (5.0)	35 (5.6)	0 (0.0)	
Multiple mutations	8 (1.1)	8 (1.3)	0 (0.0)	
Other	7 (1.0)	7 (1.1)	0 (0.0)	
History				
Symptoms (%) _(n=734)	506 (68.9)	442 (67.1)	64 (85.3)	0.002
Cardiac syncope (%)	155 (21.1)	133 (20.2)	22 (29.3)	0.090
Recent cardiac syncope (%) _(n=720)	67 (9.3)	53 (8.2)	14 (18.7)	0.006
ECG/Continuous ECG monitoring				
TWI in ≥3 precordial leads _(n=718)	417 (58.3)	364 (56.6)	53 (73.6)	0.008

TWI in ≥ 2 inferior leads (n=700)	125 (18.0)	106 (17.0)	19 (26.8)	0.061
NSVTdx (%)	437 (64.5)	384 (62.8)	53 (80.3)	0.007
24h PVC count (n=503)	1044 [287, 3725]	983 [249, 3511]	2726 [772,5123]	0.005
Imaging				
RVEF (%) (n=687)	42.90 (10.31)	43.16 (10.27)	40.51 (10.53)	0.045
LVEF (%) (n=704)	57.57 (8.33)	57.69 (8.27)	56.49 (8.86)	0.246
Treatment at baseline				
ICD (%) (n=733)	349 (47.5)	305 (46.2)	44 (58.7)	0.054
Beta blockers (%) (n=719)	284 (39.8)	256 (39.8)	28 (40.0)	1.000
Anti-arrhythmic drugs (%) (n=699)	174(24.4)	181(24.7)	16(23.1)	0.569

Variables are expressed as frequency(%), mean \pm SD or median [IQR]. Total number of patients for a given variable mentioned if missing data. Abbreviations as per Supplementary Table 3.

Supplementary Table 7: LTVA Risk Prediction in patients without prior LTVA or unstable VA

	Univariable model		Multivariable (final model)	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Male sex	1.59(0.99-2.55)	0.0532	1.80 (1.12-2.91)	0.0156
Age (per year increase)	0.96(0.94-0.98)	<0.0001	0.96 (0.94-0.97)	<0.0001
Recent cardiac syncope	2.27(1.27-4.08)	0.00469		
Prior sustained VA	0.79(0.47-1.31)	0.356		
24 h. PVC count (ln)*	1.20(1.03-1.40)	0.0066	1.18 (1.01-1.38)	0.0395
Leads with TWI anterior + inferior	1.15(1.04-1.27)	0.00767	1.13 (1.01-1.27)	0.0339
RVEF (per % decrease)	0.98(0.96-1.01)	0.0584		
LVEF (per % decrease)	0.98(0.96-1.01)	0.144		

*PVC count had a log-linear relationship

Abbreviations as per supplementary table 3.

Supplementary Table 8: LTVA risk prediction depending on Plakophilin 2 carrier status

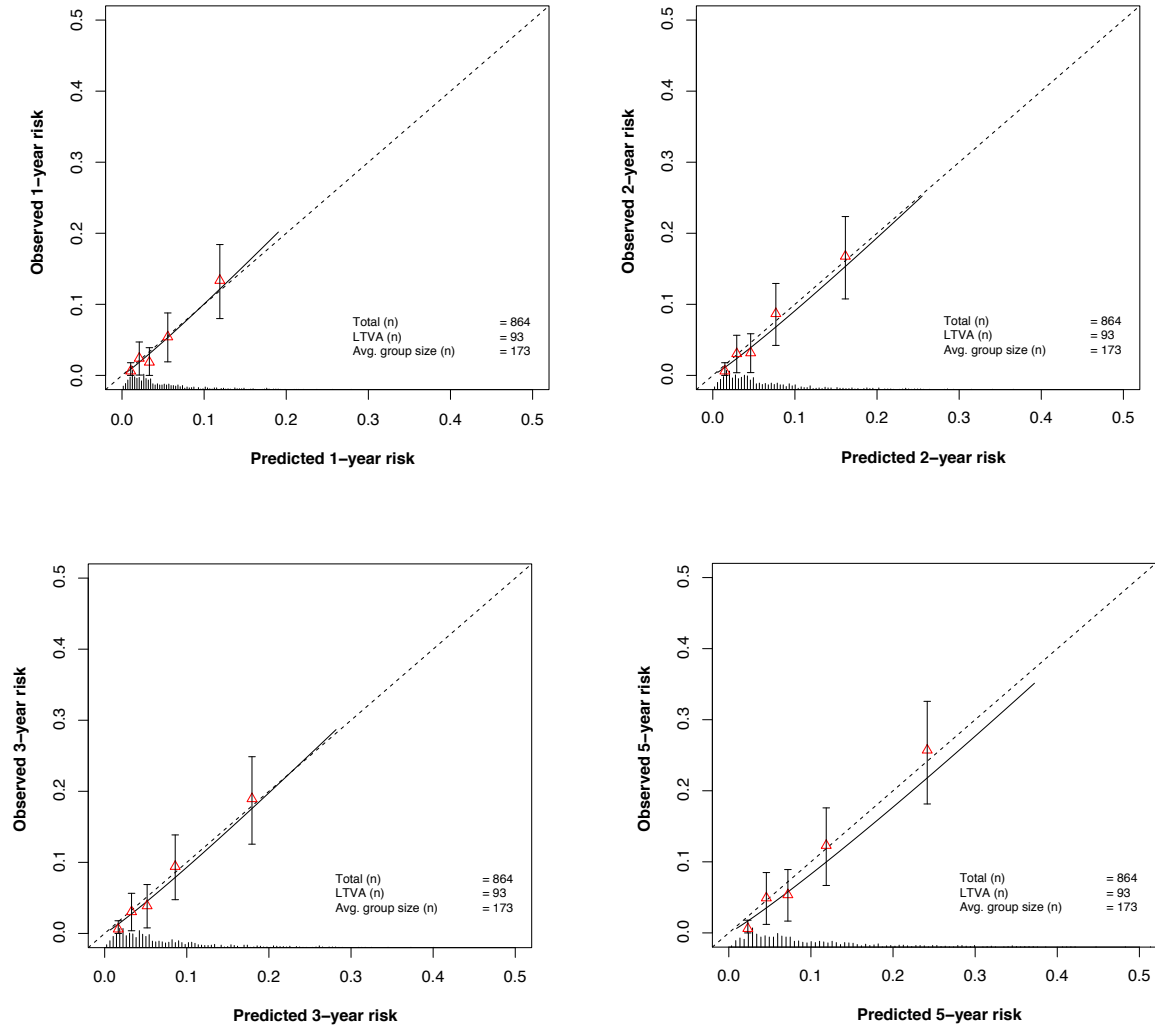
	Current model		Effect of PKP2 carrier status	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Male sex	1.99 (1.28-3.10)	0.002	1.98 (1.27-3.08)	0.002
Age (per year increase)	0.96 (0.94-0.97)	<0.001	0.96 (0.94-0.97)	<0.001
24h. PVC count (ln)*	1.23 (1.04-1.38)	0.010	1.21 (1.04-1.39)	0.010
Leads with TWI ant.+inf.	1.12 (1.02-1.24)	0.024	1.12 (1.01-1.24)	0.029
PKP2 P/LP variant			1.21 (0.78-1.86)	0.397

*PVC count had a log-linear relationship

PKP2; Plakophilin 2, P; pathogenic, LP; likely pathogenic. Abbreviations as per supplementary table 3.

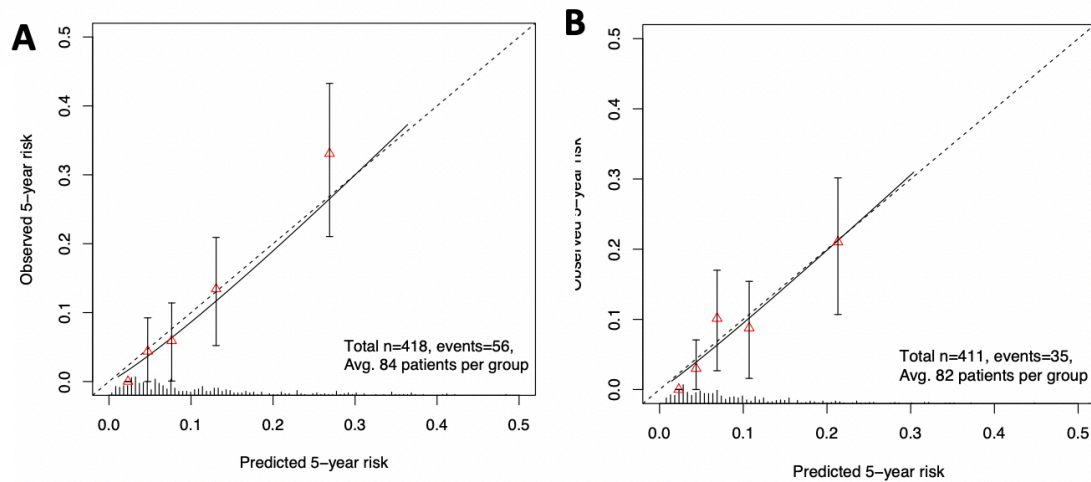
Supplementary figures

Supplementary figure 1



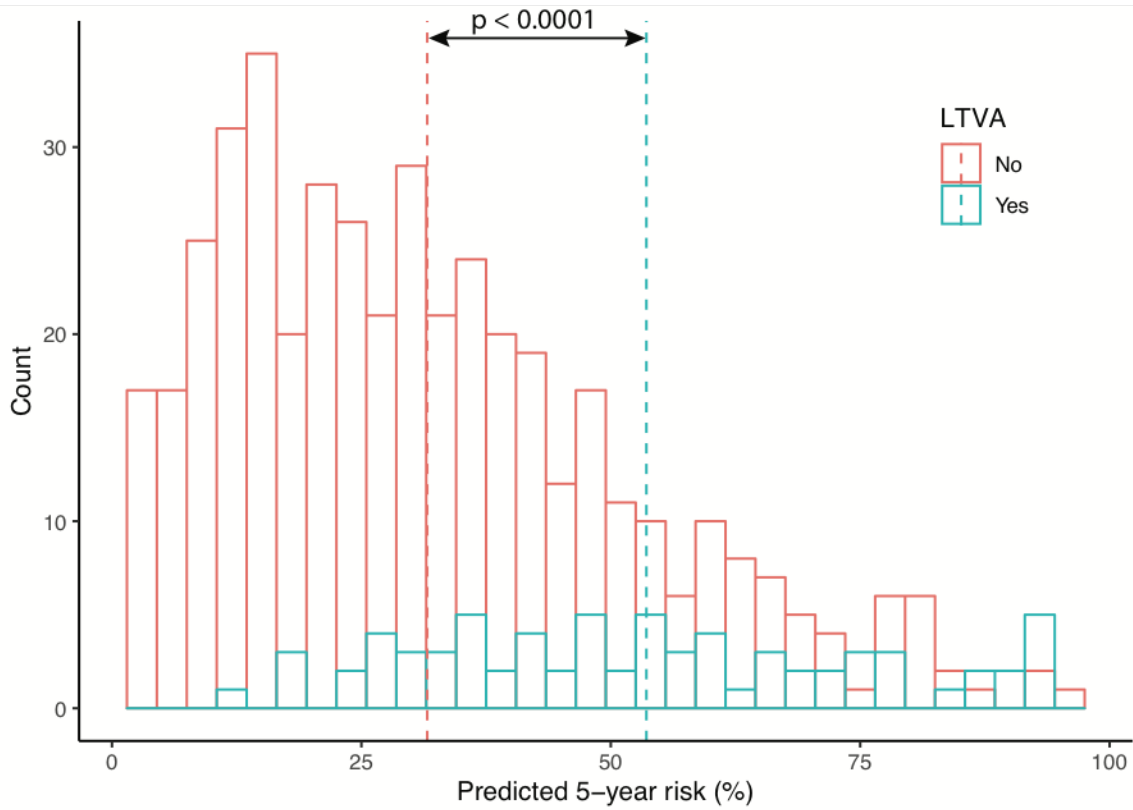
Supplementary figure 1. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 1, 2 and 3 and 5 year risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia. Triangles represent binned Kaplan-Meier estimates with 95% confidence intervals for quintiles of predicted risk. Straight line is the continuous calibration hazard regression. Dotted line represents perfect calibration. Spike histogram on the X-axis reflects the number of patients with a predicted risk corresponding to the X-axis value.

Supplementary figure 2



Supplementary figure 2. Calibration according to Plakophilin 2 carrier status. Calibration plot showing the agreement between predicted (X-axis) and observed (Y-axis) 5 year risk of developing life-threatening ventricular arrhythmia in patients with Plakophilin 2 (likely) pathogenic variants (panel A) and without Plakophilin 2 (likely) pathogenic variants. Triangles represent binned Kaplan-Meier estimates with 95% confidence intervals for quintiles of predicted risk. Straight line is the continuous calibration hazard regression. Dotted line represents perfect calibration. Spike histogram on the X-axis reflects the number of patients with a predicted risk corresponding to the X-axis value.

Supplementary figure 3



Supplementary figure 3. Distribution of the calculated risk of any sustained VA within 5 years in patients with and without LTVA events at 5 years of follow-up. Patients who experienced an LTVA event within 5 years are in blue (n=72) and those who did not (and had at least 5-year follow-up) are in red (n=442). The dotted lines represent the median of the calculated risk for patients with and without LTVA events. The lowest risk patient to experience a LTVA event at 5 years had a calculated risk of incident VA of 11.8%.

Chapitre 5 – Discussion

Dans les trois travaux originaux présentés ci-haut, nous présentons initialement une évaluation des critères diagnostiques et deuxièmement, une nouvelle approche à la stratification du risque en CAVD.

5.1 Approche diagnostique de la CAVD.

Dans ce premier ouvrage, nous avons abordé l'approche diagnostique de la CAVD. Pour ce faire, nous avons évalué la performance des critères diagnostiques individuellement ainsi que globalement en utilisant comme outil de référence un panel d'experts.

L'étude a inclut 407 patients référés pour suspicion de CAVD. Dans 261 (63%) cas, l'évaluation était secondaire a des symptômes ou à des résultats de tests anormaux alors que dans 146 cas (37%) ils l'étaient pour une histoire familiale de CAVD. Dans 66 cas (16%), un diagnostic de CAVD a été établi par le panel d'experts. Cette approche par panel d'experts a bien fonctionné avec des mesures adéquates de la reproductibilité avec un bon accord inter-observateur ($K \geq 0.81$) et intra-observateur ($K \geq 0.85$). Fait à noter, la cohorte a été constituée de 2009 à 2011 ce qui permet un suivi mais les critères utilisés sont ceux du TFC de 2010 dans tous les cas.

5.1.1 Trouvailles majeures

Premièrement, la performance des critères a été évaluée globalement. En utilisant le panel d'experts comme référence, 7 de ces 66 cas (11%) n'ont pu être détectés par les TFC (faux négatifs). À l'opposé, 10 des 69 cas (14%) remplissant les critères diagnostiques n'avaient pas de CAVD selon le panel d'experts (faux positifs). La cause la plus fréquente de faux positifs selon les critères sont habituellement les cas d'arythmies ventriculaires de la chambre de chasse du VD, une condition beaucoup plus commune associant des arythmies ventriculaires à une fonction cardiaque habituellement normale. La sensibilité et la spécificité sont de 92%, ce qui est très adéquat.

Deuxièmement, la performance des critères prise de façon individuelle a été évaluée. Les critères les plus sensibles sont la présence d'anomalies sur l'ECG et les arythmies ventriculaires.¹⁴⁹ Certains critères, de façon attendue, se sont avérés trop rares pour être évalués. C'est notamment le cas des paramètres d'angiographie du VD et d'histologie, deux méthodes étant tombé en désuétude. L'inversion des ondes T atteignant V4 en présence d'un BBD s'est aussi avérée trop rare. Le BBD classique est très rare en CAVD et ce critère avait été inclus sur la base de consensus d'experts plutôt qu'illustrant une association réelle avec la maladie. Par ailleurs, l'onde Epsilon, tel que rapporté par l'équipe de Dr Pyotr Platonov antérieurement,⁷⁵ est un phénomène tardif dans la maladie et s'est trouvé complètement absent dans cette étude où les patients étaient référés pour suspicion diagnostique.

Globalement, tous les critères contribuent au diagnostic à quelques exceptions près. D'abord, le SAECG possède une faible valeur prédictive. Ceci est conforme à certains éléments de la littérature antérieure⁷⁰ et aussi à l'observation clinique dans les grands centres comme JHH et UMCU où cette méthode était déjà progressivement abandonnée. Finalement, dans la catégorie génétique et histoire familiale, seulement deux critères aident au diagnostic, soit la présence d'un variant dans un gène desmosomal ou dans TMEM43 et la présence d'un membre de la famille avec un diagnostic définitif au premier degré, le premier étant beaucoup plus fort que le second de façon attendue.

Cependant, les autres critères d'histoire familiale contribuent peu au diagnostic. Il peut sembler contre-intuitif que la présence d'une histoire familiale positive à l'autopsie chez un membre de la famille au premier degré ne ressorte pas. Cependant, le diagnostic à l'autopsie est particulièrement ardu, surtout par des pathologistes ayant moins d'expérience avec cette condition rare.¹⁵⁰ La contribution de l'histoire familiale au deuxième degré, ce qui dilue la prédisposition génétique potentielle, et de l'histoire moins certaine (mort subite ou histoire possible de CAVD) au premier degré sont aussi des critères qui ne sont pas discriminants. Cependant, même si ces critères ne contribuent pas à la performance des critères diagnostiques, il va sans dire qu'il demeure pertinent de faire une histoire familiale approfondie chez ces patients pour établir une probabilité pré-test et pour déterminer qui sont les autres membres à risque.

Troisièmement, ces critères diagnostiques pourraient être utilisés de manière plus judicieuse. Nous avons premièrement démontré qu'en raison de leur très grande sensibilité, les critères électrocardiographiques et arythmiques incluant le nombre d'ESV sur 24 heures peuvent être utilisés pour exclure la maladie. Tel que présenté dans la figure 4 du manuscrit, ces critères combinés ont une sensibilité de 100% ce qui fait de la combinaison de ces deux tests un excellent outil de dépistage. Ceci est particulièrement utile chez les membres de la famille/porteurs sains de variants desmosomiaux chez qui il est recommandé de répéter les examens de dépistage périodiquement. Ces examens étant facilement accessible, très peu coûteux et non soumis à une interprétation complexe peuvent, si normaux, éviter de soumettre des patients à des examens plus difficilement accessibles, plus désagréables, plus coûteux, requérant un fort niveau d'expertise et présentant un risque de faux positif, comme la RMC.

Finalement, le retrait des critères les moins utiles mentionnés précédemment, dont le SAECG et les critères mineurs d'histoire familiale ou de diagnostic à l'autopsie, permet d'améliorer la performance des outils diagnostiques. En effet, le retrait de ceux-ci permet d'améliorer la spécificité à 95% sans pour autant affecter la sensibilité des critères combinés.

5.1.2 Validation des critères diagnostiques : limites

Cette étude s'appuie sur le fait, qu'en l'absence d'un étalon d'or, un panel d'expert comme critère de référence en représente la plus proche approximation. Le panel d'expert peut être biaisé par rapport à certains éléments. Dans ce cas-ci, la plupart des médecins du groupe avaient déjà une opinion plutôt négative de l'utilité réelle du SAECG. En ne le considérant pas dans l'établissement du diagnostic, ils peuvent venir légèrement diminuer sa valeur. Je suis cependant d'avis qu'il serait surprenant que cela ait joué un rôle déterminant étant donné qu'une anomalie au SAECG rencontrant le critère diagnostique est présente dans 50% des patients atteints et 50% des non atteints, témoignant réellement d'une mauvaise sensibilité et spécificité de ce test.

Deuxièmement, certains aspects spécifiques de l'évaluation du diagnostic par RMC sont important à souligner. Les RMC ont été lues initialement dans deux centres de haut volume (JHH et UMCU)

par des experts présentant une expérience significative en CAVD. Ceci contribue à la performance des critères diagnostiques globalement. Cependant, même en dépit du fait que la lecture initiale soit dans ce contexte favorable, la relecture de ces RMC par des experts spécifiquement pour le projet a mené à une reclassification d'un nombre significatif de patients par le panel d'experts (5/10 faux positifs et 3/7 faux négatifs), soit en raison du fait que les critères n'étaient plus remplis, soit en raison de trouvailles accessoires suggestives. En somme, même dans des conditions favorables, la RMC demeure la principale cause de diagnostic erroné en CAVD. Cette étude minimise probablement l'ampleur de ce problème en clinique et souligne l'importance de la lecture de la RMC pour cette indication dans des centres d'expertise.

5.1.3 L'amélioration du diagnostic dans le futur

Plusieurs aspects du diagnostic demeurent, à ce jour, particulièrement ardu. Le diagnostic de la CAVD pourrait être amélioré premièrement par le raffinement des outils diagnostiques mais aussi par une meilleure compréhension et par une définition consensuelle de la cardiopathie arythmogène biventriculaire et gauche.

Premièrement, en l'absence d'étalon d'or, le diagnostic de la CAVD demeure dépendant de critères diagnostiques complexes basés sur la comparaison de patients atteints à des patients sains. L'utilisation de ces critères requiert un degré important d'expérience clinique. À ses débuts avec cette pathologie, il demeure souvent difficile cliniquement de différencier une CAVD de d'autres conditions bénignes, telles des arythmies idiopathiques et des anomalies mineures à l'imagerie.

Tel que mentionné ci-haut, l'utilisation de l'imagerie est un aspect particulièrement difficile. Certains groupes de patients, comme les athlètes, atteignent fréquemment des dimensions ventriculaires droites chevauchant les critères diagnostiques. Par exemple, une étude rapporte que 25% d'entre eux atteignent le critère majeur pour la dimension de la chambre de chasse du VD et 50%, le critère mineur par échographie cardiaque¹⁵¹ en utilisant les mesures standardisées.⁷¹ L'analyse du VD en RMC est aussi particulièrement sujette à l'erreur chez des lecteurs ayant moins d'expérience, ce qui a mené antérieurement à un sur-diagnostic de CAVD, notamment en raison d'infiltration graisseuse et de variantes anatomiques affectant la cinétique pariétale locale.¹⁵² L'amélioration du diagnostic inclut donc certainement une meilleure reconnaissance de ces

difficultés avec les critères actuels ainsi qu'un ajustement éventuel des volumes du VD en fonction de l'âge et du degré d'activité physique. Dans le futur l'amélioration du diagnostic pourrait aussi inclure des critères d'imagerie plus sensibles.

Des techniques plus récentes d'échographie pourraient également être intéressantes. Des travaux majoritairement effectués par le groupe du *Nordic Registry* suggèrent que le *strain* longitudinal global (GLS) spécifique de la paroi latérale du VD (trois segments de la paroi libre du VD)^{153 154} ainsi que la dispersion mécanique du VD (défini comme la déviation standard entre la première déflexion du QRS sur l'ECG et le pic de *strain* longitudinal négatif du VD sur six segments)¹⁵⁵ se sont avérés des marqueurs précoces d'atteinte du VD dans des études comparant des patients sains, des patients avec arythmie de la chambre de chasse du ventricule droit, des porteurs de variant desmosomiaux et des patients atteints de CAVD. Dans cette dernière étude, la dispersion mécanique s'est aussi avérée, avec la *fractional area change* (FAC) du VD, des prédicteurs indépendants des arythmies ventriculaires. Cependant, ces méthodes requièrent un niveau d'expertise significatif et souffrent d'une variabilité inter-observateur élevée, ce qui représente une limitation importante à leur utilisation en plus d'un risque d'erreur diagnostique potentielle. Celles-ci n'ont pas non plus été comparées à des marqueurs obtenus par RMC comme la FEVD.

Hors des critères habituels, des biomarqueurs novateurs pourraient aussi être intégrés dans le diagnostic de la CAVD. Actuellement, le plus intéressant d'entre eux est l'anticorps anti-DSG2. Dans une étude récente,¹⁵⁶ ces anticorps ont été identifiés chez 12/12 patients avec diagnostic définitif de CAVD et 25/25 patients de la cohorte de validation. Les anti-DSG2 se sont avérés absents chez 31/32 sujets de la cohorte saine. Ils ont aussi pu être identifiés chez une cohorte de chiens boxers atteints de CAVD (10/10) et absents chez les contrôles (18/18). La concentration de ces anticorps est aussi corrélée au nombre d'ESV et donc possiblement associé à la sévérité de la maladie. Ces trouvailles impressionnantes demeurent cependant à être validés dans des cohortes distinctes.

Dans les prochaines itérations des critères diagnostiques de CAVD, les formes non droites de la cardiopathie arythmogène seront vraisemblablement incluses. À mon avis, cependant, plus d'évidences cliniques convaincantes sont nécessaires avant de mettre à jour les critères actuels

datant de 2010¹⁷ et de nouveaux critères devraient être validés préalablement à leur publication. Les impacts potentiels de nouveaux critères sont majeurs tant au niveau clinique que de la recherche et ce travail ne doit donc pas être pris à la légère.

Un document suggérant à la fois une révision des critères diagnostiques de CAVD et l'ajout de critères pour les formes gauches intitulé *Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria*¹⁵⁷ a récemment été publié par un groupe italien associé à quelques experts internationaux. Pour la CAVD, ce document suggère notamment le retrait du SAECG et la rétrogradation de l'onde Epsilon à un critère mineur ce qui est conforme à la littérature^{75,78} incluant l'étude présentée ci-haut. Il suggère aussi l'usage du rehaussement tardif du VD, ce qui est beaucoup moins bien étudié et démontré. Les formes gauches sont définies par la présence d'une atteinte structurelle du VG (FEVG, *strain* longitudinal, rehaussement tardif), la présence d'inversion des ondes T dans les dérivations précordiales gauches (V4-V6), de faibles voltages dans les dérivations des membres et d'arythmies ventriculaires de morphologie de BBD. Ce document ne fait cependant pas consensus et s'appuie sur peu de données.

5.2 Prédiction du risque arythmique en CAVD

Nous avons présenté deux manuscrits s'attaquant à la tâche de l'amélioration de la stratification du risque en CAVD. Ces deux ouvrages ont permis de 1-déterminer les prédicteurs des arythmies ventriculaires soutenues en CAVD ainsi que des arythmies les plus rapides 2-constituer des modèles de prédiction permettant d'estimer le risque individuel de ces événements.

Il existe deux différences fondamentales entre ces deux manuscrits. Premièrement, le critère d'évaluation y est différent. Le manuscrit #2 s'attarde à toutes les arythmies ventriculaires soutenues alors que le manuscrit #3 se concentre sur les arythmies ventriculaires les susceptibles d'être mortelles définies comme la mort subite, la FV ainsi que les TV de plus de 250 bpm. On doit aussi souligner la différence de population incluse. Dans le manuscrit #2 traitant de toutes les arythmies ventriculaires soutenues, seulement les patients sans histoire antérieure d'arythmies ventriculaires soutenues au moment du diagnostic ont été inclus (population dite en prévention

primaire) alors que dans le manuscrit #3, à la fois les patients avec ou sans une histoire antérieure d'arythmies ventriculaires soutenues ont été inclus.

Dans les deux cas, la constitution de grandes cohortes a été nécessaire afin de déterminer la valeur indépendante de différents prédicteurs. Ces deux cohortes représentaient les plus grandes cohortes collectées à ce jour de patients avec un diagnostic définitif de CAVD en prévention primaire et en prévention primaire ou secondaire.

5.2.1 Prédiction de toutes les arythmies ventriculaires soutenues

Dans l'article #2, *A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, 528 patients de six pays avec un diagnostic définitif de CAVD ont été inclus. Cette cohorte était bien équilibrée en termes de sexe (44% d'hommes), de cas index vs membres de la famille (50%), et de provenance, avec 49% d'Amérique du Nord et 51% d'Europe. Près de 50% des patients de cette cohorte étaient porteurs d'un variant dans le gène PKP2, le gène le plus souvent associé à la CAVD, et au total 64,4% des patients étaient porteurs de variants causaux. À noter, seulement 12% des patients avait une dysfonction ventriculaire gauche. Le taux d'événement est globalement élevé dans cette population avec près de 28% ayant eu un événement durant un suivi médian de 4,8 ans, ce qui correspond à un taux d'événement annuel de 5,6%. Durant la durée de l'étude, 18 (3,4%) patients sont décédés et 14 (2,7%) ont subi une transplantation cardiaque.

Des huit différents prédicteurs inclus selon la littérature antérieure (âge plus jeune, sexe masculin, histoire récente de syncope, nombre de dérivations avec des inversions des ondes T, nombre d'ESV sur 24 heures, TVNS, FEVG et FEVD), sept se sont avérés des prédicteurs indépendants des événements arythmiques soutenus au suivi, excluant seulement la FEVG. Les prédicteurs retenus sont tout à fait conformes avec ceux de la littérature, tel que décrit dans notre revue de littérature consolidée sous forme de revue systématique et méta-analyse.⁸⁰

$$P(\text{VA à 5 ans}) = 1 - 0.8396^{\exp(\text{PI})}$$

Où :

$LP = 0,488 * \text{sexe} - 0,022 * \text{âge} + 0,657 * \text{présence de syncope récente} + 0,811 * \text{histoire de TVNS} + 0,170 * \ln(\text{nombre d'ESV sur 24h}) + 0,113 * \text{somme du nombre d'inversion des ondes T en antérieur et inférieur} - 0,025 * \text{FEVD}$.

Le modèle de prédiction de risque développé a démontré une discrimination acceptable avec une *C-statistic* à 0,77. Le modèle a aussi passé le test de la validation interne avec une pente de calibration de 0,93. On voit aussi que la calibration, la concordance entre les observations et les prédictions sont adéquates à travers le spectre complet du risque. (figure 2 du manuscrit #2).

Afin de mieux apprécier l'utilisation clinique potentielle de ce modèle, nous avons présenté différents seuils d'implantation de défibrillateur avec le modèle (figure 3 du manuscrit #2) et une courbe de décision clinique (*decision curve analysis*) (figure 4 du manuscrit #2).

Tout d'abord, la figure 3 présente l'utilisation de différents seuils d'implantation de défibrillateurs basés sur le modèle. Une comparaison directe peut être réalisée entre une approche par facteurs de risque tel que proposée par l'algorithme de prédiction du risque le plus utilisé dans la littérature¹¹⁶ et une approche par l'utilisation de notre calculateur de risque. Tel que démontré dans la colonne de droite, cet algorithme correspond à un taux de protection de 89% ce qui correspond à un seuil de 22,5% avec le calculateur de risque. Utiliser le calculateur de risque plutôt que d'utiliser cet algorithme résulterait une diminution de 20,3% de l'implantation de défibrillateurs. Il est important de mentionner que ce seuil à 22,5% ne représente pas notre recommandation pour le seuil d'implantation de défibrillateur mais une base de comparaison avec un algorithme largement utilisé.

Deuxièmement, nous avons présenté une courbe de décision clinique comparant les deux approches. Cet exercice permet aussi de démontrer une supériorité de l'approche par calculateur de risque plutôt que l'approche par facteurs de risque préconisée par l'algorithme en question (figure 4 du manuscrit #2). Dans cette figure, on présente une balance entre le risque de traitement approprié par défibrillateur par rapport aux défibrillateurs implantés inutilement. Cette balance est pondérée, c'est-à-dire que plus le seuil d'implantation de défibrillateur est élevé, plus le poids d'une implantation non nécessaire est élevé. On peut observer que le modèle, à travers tout le spectre de risque, se comporte mieux que l'approche publiée basée sur des facteurs de risque.¹¹⁶

Un aspect important à souligner est l'absence de la fonction ventriculaire gauche (FEVG) dans le modèle final. Dans notre cohorte où le génotype prédominant est PKP2, ceci s'explique le plus probablement par un très faible nombre de patients avec une réduction de la FEVG (seulement 12% avec une FEVG de moins de 50%). Considérant cette limitation, je crois qu'il est toujours à propos de faire usage de prudence en considérant une dysfonction ventriculaire gauche significative comme un facteur de haut risque en accord avec les consensus d'experts existants.

5.2.2. Second modèle : arythmies ventriculaires potentiellement mortelles

Le premier calculateur de risque s'intéressait à toutes les arythmies soutenues. Tel que discuté ci-haut, ce critère d'évaluation présente le problème potentiel de la surestimation de la mort subite et souffre du potentiel de prédire de façon sous optimale les événements plus rapides qui pourraient avoir une physiopathologie différente, non reliée au substrat. Tel qu'illustré dans la figure 28, seulement un tiers des événements survenus dans le manuscrit #2 répondent à la définition des arythmies potentiellement mortelles qui seront prédites par le second modèle.

Pour le second modèle, nous sommes partis des mêmes prédicteurs de risques initiaux. Seulement quatre se sont cependant avérés être des prédicteurs de risque des arythmies les plus rapides ciblées

par ce second modèle : le jeune âge, le sexe masculin, le nombre d'ESV sur 24 heures et le nombre de dérivations avec des inversions des ondes T. De façon un peu surprenante, on note aussi que les événements arythmiques antérieurs, peu importe leur nature, ne sont pas prédictifs d'événements potentiellement mortels subséquents.

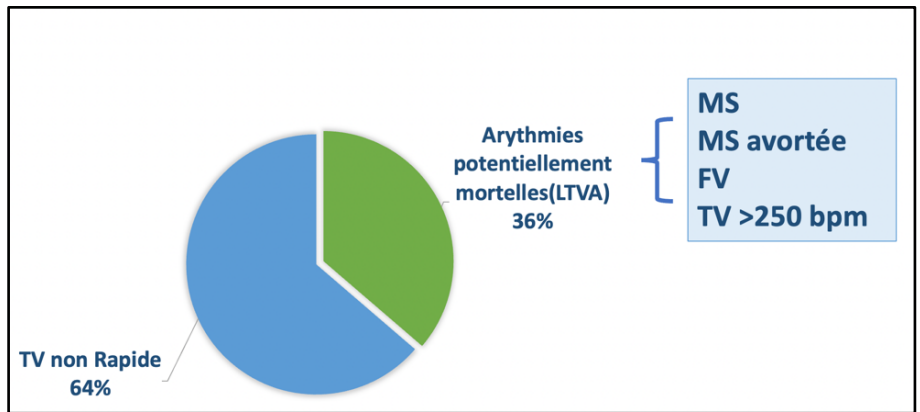


Figure 31. Représentation du type d'événement dans la cohorte du calculateur de risque pour toute arythmie ventriculaire. MS : mort subite, TV : tachycardie ventriculaire, LTVA : life-threatening ventricular arrhythmia

Pour ce second modèle, le risque d'arythmies ventriculaires rapides et de mort subite à 5 ans peut être calculé selon la formule suivante :

$$P(\text{LTVA à 5 ans}) = 1 - 0,944^{\exp(\text{LP})}$$

Où : $\text{LP} = 0,6899 * \text{sexe} - 0,0439 * \text{âge} + 0,1844 * \ln(\text{nombre d'ESV sur 24h}) + 0,1153 * \text{somme du nombre d'inversion des ondes T en antérieur et inférieur}$

Les marqueurs de performance du modèle se sont avérés adéquats avec une discrimination acceptable ($C\text{-statistic}=0,95$) et une bonne constance démontrée à la validation externe (pente de calibration à 0,95).

Une autre question importante cliniquement est la préoccupation que le premier modèle, en ciblant des arythmies soutenues, majoritairement non rapides, manque de manière disproportionnée des arythmies ventriculaires plus rapides dont les prédicteurs diffèrent. De façon rassurante, le patient avec le risque le plus bas calculé avec le premier modèle à avoir subi une arythmie rapide avait un risque à 5 ans de 11.8% tel que présenté en figure supplémentaire 3 (manuscrit #3).

Un aspect intéressant de ce travail est l'identification des prédicteurs spécifiques de ces arythmies rapides. Ceci semble supporter l'hypothèse d'un mécanisme spécifique à ces arythmies rapides qui est indépendant du substrat. Ceci vient supporter la présence, longtemps suspectée, d'une phase électrique précédant la phase structurelle dans cette maladie.²¹ Ce concept est de plus en plus supporté par des évidences cliniques et expérimentales. Ceci est notamment supporté par la présence de variants pathogènes dans des gènes desmosomiaux en présence d'une autopsie normale dans des cas de mort subite.⁴¹ Les évidences expérimentales supportant ce mécanisme différent sont multiples.

Premièrement, des évidences lient directement le desmosome à d'autres éléments de la plaque intercalaire. Ceci inclut les connexines qui sont responsable du passage des ions entre les myocytes, et le canal Nav 1.5, le canal sodique qui est responsable de la montée rapide du potentiel d'action. L'intégrité du desmosome semble nécessaire pour l'expression des connexines ainsi que pour leur organisation au niveau de la plaque intercalaire.⁴⁸ Dans un modèle murin de CAVD (PKP2), un déficit du courant sodique a pu être démontré, comme ce qui peut être observé avec le

syndrome de Brugada,^{145,146} un autre syndrome arythmique sans atteinte structurelle marquée. La connexine 43 (Cx 43) est la connexine prédominante exprimée dans les ventricules.⁴⁴ L'expression de celle-ci ainsi que sa localisation sont perturbées dans le myocarde ventriculaire des patients atteints de CAVD, même dans les régions myocardiques qui sont histologiquement normales.⁴⁵⁻⁴⁷

Ensuite, l'inflammation semble aussi jouer un rôle dans cette physiopathologie. Au niveau clinique, le phénomène de la myocardite associée aux gènes desmosomaux²³ est de plus en plus rapporté. Nous avons récemment publié un cas d'arythmie ventriculaire dans un contexte inflammatoire démontré au PET-scan causé par une CAVD (variant dans PKP2).¹⁵⁸ Cette inflammation peut aussi être prouvée histologiquement par des infiltrats inflammatoires³⁹. Une élévation des cytokines circulantes, d'autres marqueurs inflammatoires, a aussi pu être démontrée.^{38,147} Ces cytokines inflammatoires n'agissent pas seulement sur les myocytes, mais celles-ci peuvent aussi directement les sécréter, tel que rapporté dans un modèle murin.⁴⁰

Bien que nous ne puissions pas établir de cause à effet entre ces divers mécanismes et nos résultats cliniques, ceux-ci peuvent suggérer diverses pistes d'explications pour des prédicteurs distincts des arythmies les plus instables qui excluent le substrat visible et les arythmies soutenues antérieures. Ce dernier point concernant le fait que les arythmies soutenues antérieures ne soient pas un prédicteur d'arythmies potentiellement mortelles subséquentes peut paraître surprenant. On peut cependant supposer que des arythmies plus lente et stables, survenant par un phénomène de réentrée sont dépendante d'un substrat avéré et fixe ce qui explique leur tendance à récidiver. À l'opposé, des arythmies plus rapides qui dépendraient de mécanismes comme l'activité déclenchée et les anomalies de la conduction et de l'excitabilité dépendant des interactions au niveau de la plaque intercalaire et d'inflammation, tels que décrits ci-haut, pourraient avoir moins tendance à récidiver étant donné la nature plus inconstante et imprévisible de ces mécanismes. D'autres études antérieures ont démontré des trouvailles similaires à celles-ci.^{85,92} Finalement l'utilisation de différents traitements au fil du temps comme divers anti-arythmiques et le recours à l'ablation peut avoir influencé la relation entre les événements arythmiques soutenus antérieurs et les récidives d'événements potentiellement mortels.

5.3 Calculateur de risques : intégration clinique et études subséquentes

Le calculateur de risque a été publié en ligne en 2019 (ARVCrisk.com) et a été mis à jour en 2021 pour l'ajout du calculateur pour les arythmies potentiellement mortelles. Malgré qu'il s'agisse d'une maladie rare, le calculateur en ligne a reçu une attention significative avec 19 335 visites (novembre 2021) depuis sa publication initiale en mars 2019. Tel que souligné en discussion du manuscrit#3, nous croyons qu'il est préférable d'intégrer les deux prédictions dans la prise de décision clinique concernant un patient plutôt que prendre une de ces deux valeurs isolément.

Depuis la publication du premier calculateur de risque en 2019, cinq petites études ont depuis porté sur sa validation externe. Le calculateur de risque s'est avéré performant chez les patients avec un diagnostic définitif d'ARVC.¹⁵⁹⁻¹⁶² La performance de ce modèle s'est aussi comparée favorablement aux approches basées sur les facteurs de risque telles que préconisées dans les consensus d'experts et lignes directrices.^{161 163}

Une petite étude de validation française, dans une population de 128 patients avec seulement 15 événements arythmiques soutenues au suivi dont un seul avait un défibrillateur implantable au départ, a rapporté une surestimation du risque chez les patients. (3) Cette surestimation du risque par notre modèle peut trouver différentes explications dans cette étude. Premièrement, seulement 34% de ces patients étaient porteurs d'un variant desmosomal, ce qui laisse potentiellement suspecter un profil de maladies différentes. La faible proportion de patients avec un défibrillateur dans cette cohorte, beaucoup plus faible que dans la littérature récente de CAVD, laisse aussi suspecter une plus proche estimation du risque sous-jacent, sans la potentielle surestimation du risque associée aux thérapies appropriées par défibrillateur. Ce risque est cependant significativement plus faible que dans une autre publication contemporaine de patients sans défibrillateur.¹⁶⁴ Finalement, la correction du risque de base ($S_0(t)$) que nous avons publié en erratum¹¹¹ vient légèrement abaisser nos prédictions et amoindrir légèrement l'écart entre nos deux cohortes. Cette étude a toutefois rapporté une discrimination acceptable avec une *C-statistic* de 0,84 (IC 0,74-0,93). Le modèle s'est aussi avéré performant quel que soit le degré d'activité physique.¹⁶⁰ Un papier de notre groupe récemment accepté pour publication (Bosman et al.

Accepté dans *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, décembre 2021) a pu démontrer que l'ajout de l'exercice comme variable n'améliore pas le modèle, reflétant que les effets néfastes de l'activité physique impactent directement les autres variables incluses, notamment la sévérité de l'atteinte structurelle et électrique.

Le modèle s'est avéré moins performant chez les patients qui ne rencontraient pas un diagnostic définitif de CAVD¹⁵⁹ et ceux qui avaient des atteintes du ventricule gauche, comme du rehaussement tardif ou des anomalies segmentaires de la contractilité.¹⁶¹ Le seul marqueur de la fonction ventriculaire gauche utilisé dans notre étude, la FEVG, n'était anormale que dans 12% des cas. Ceci concorde avec notre population qui était, de façon prédominante, du génotype PKP2 qui donne généralement une CAVD classique avec une implication tardive du VG. Cependant, des marqueurs plus précis d'une atteinte gauche tel qu'utilisés dans cette étude n'ont pas été évalués dans notre travail.

Les études de validation décrites ci-haut sont limitées par un manque de puissance pour procéder à une validation externe complète. Un tel effort est important pour confirmer la reproductibilité du modèle, sa généralisabilité et déterminer si une mise à jour de celui-ci est nécessaire dans une population indépendante. Il est recommandé qu'une telle étude inclue un minimum de 100 patients avec événement et un même nombre de patients sans événement.¹⁶⁵ J'ai pu diriger cet effort dans les trois dernières années dans une cohorte indépendante de 429 patients dans 6 pays dont 103 patients ont eu des événements arythmiques soutenues suivant la même définition que dans le manuscrit #2. Ce manuscrit est actuellement sous presse.¹⁶⁶ En somme, la performance du modèle est adéquate au niveau de la discrimination (C-statistic de 0.70) et de la calibration 1.01 (95%CI, 0.99-1.03). Nous avons démontré qu'une mise à jour du modèle n'améliorerait pas significativement la prédiction dans cette population.

Le modèle a généralement montré un bénéfice clinique net supérieur par rapport à une approche basée sur les facteurs de risque, tel que recommandé dans les trois documents de consensus publiés. De même, le modèle a surpassé le consensus ITFC¹²⁹ et HRS¹⁶⁷ dans deux cohortes distinctes^{161,168} et dans notre étude récente de validation. Ces études ont cependant suggéré des seuils très différents pour l'implantation d'un défibrillateur (respectivement 10 % et 37 %). Pour ce faire, ils

ont présumé d'un poids égal aux arythmies ventriculaires soutenues non protégée et aux défibrillateurs implantés inutilement. Je ne suis toutefois pas d'avis que nous puissions affirmer que ces deux événements indésirables soient équivalents. C'est pourquoi nous avons préféré la présentation d'une analyse pondérée, que permet la courbe de décision clinique, où le poids négatif de l'implantation d'un défibrillateur est pondéré à la hausse plus le seuil choisi est élevé. Dans notre récente étude de validation, le modèle performe mieux que ces approches basées sur des facteurs de risque en dessous du seuil de 35%. Cependant, cette approche ne répond évidemment pas à la délicate question du seuil d'implantation de défibrillateur en CAVD. Le poids relatif des événements indésirables opposés que sont les défibrillateurs inutiles et les arythmies non protégées varie significativement d'un individu à l'autre et il est difficile d'arriver à un seuil unique applicable à tous.

On peut facilement être tenté d'utiliser le même seuil que celui préconisé dans les lignes directrices pour une cardiopathie génétique plus commune, la cardiopathie hypertrophique, où un calculateur de risque a été développé.¹ Dans celles-ci, un seuil de 6% pour l'indication IIa d'implantation de défibrillateur a été adopté.¹³⁹ En réfléchissant à l'équivalence de ce seuil en CAVD, la répartition du type d'événement entre la mort subite et les autres types d'événements est pertinente. Tel que présenté en figure 29, la proportion de mort subite sur la quantité totale d'événements arythmiques ventriculaires est beaucoup plus élevée dans la cohorte ayant mené à ce calculateur de risque en cardiopathie hypertrophique. Bien que la plupart des cliniciens s'accordent sur le fait que les arythmies traitées par défibrillateur soient des événements significatifs, ceux-ci ne peuvent être considérés directement comme un équivalent de mort subite. Le ratio du nombre de thérapies appropriées pour un arrêt cardiaque en CAVD n'est pas connu, mais il a déjà pu être estimé dans la littérature générale de défibrillateurs en prévention primaire à environ trois événements traités par défibrillateur pour une mort subite.¹⁴⁰ Le deuxième modèle de prédiction des arythmies les plus susceptibles d'être mortelles est probablement plus à même d'estimer ce risque avec plus de précision.

Il faut aussi considérer que ces études, de même qu'aucune étude dans la littérature de CAVD, ne présentent pas une évaluation prospective randomisée contrôlée de l'utilisation des défibrillateurs implantables en prévention primaire de mort subite. Ceci est devenu impraticable de nos jours pour

cette condition où le risque élevé d'arythmies ventriculaires est connu. De telles études ont été réalisées chez les patients avec d'autres types de cardiopathies plus communes, telles les cardiopathies ischémiques et non ischémiques. Celle ayant démontré un bénéfice du défibrillateur en prévention primaire avec le plus bas risque de mortalité a rapporté un risque de mort subite de 3,5% annuellement dans le groupe contrôle.¹⁶⁹ Ce chiffre doit être mis en perspective du fait que cette population est significativement plus âgée et affectée par diverses comorbidités augmentant le risque concurrent de mortalité. Il est plausible que ce seuil soit plus bas pour les patients CAVD généralement plus jeunes où peu de patients meurent durant le suivi (18 décès soit 3,4% au suivi dans le manuscrit #2).

Le dernier argument qui pourrait être envisagé est l'aspect économique en mettant en parallèle le coût d'un défibrillateur et le coût d'une année potentielle de qualité de vie (*quality adjusted life year* ou QALY). On doit ici tenir compte de différents éléments : le nombre de défibrillateurs nécessaires pour traiter un événement (environ quatre défibrillateurs nécessaires par événement en traitant tous les patients), de la diminution des coûts de ces appareils (moins de 5000 \$ canadiens), de la durée de vie prolongée des défibrillateurs contemporains qui approche maintenant la dizaine d'années et de la jeune population avec peu de comorbidités à laquelle on s'adresse. En considérant tous ces facteurs, le coût habituel accepté pour un QALY, entre 50 000 et 100 000 dollars américains,¹⁷⁰ demeure hors d'atteinte dans la plupart des pays où les défibrillateurs sont considérés en prévention primaire. À l'inverse, le taux de complication liés aux défibrillateurs à court, moyen et long terme demeurent significatifs avec un taux annuel de complications de 4,2% et de chocs inappropriés de 3,9%.¹³⁸ Quoique l'alternative des défibrillateurs sous-cutanés paraît intéressante en raison de l'absence de matériel intra-vasculaire facilitant les retraits à long terme, un taux de complication plus faible à long terme n'est pas encore démontré.^{171,172} En raison aussi de la perte de voltage dans cette maladie progressive, les défibrillateurs sous-cutanés sont aussi impossibles à utiliser chez un nombre significatif de patients en raison de problèmes de discrimination entre le QRS et l'onde T.

Ainsi, à la lumière de ces différentes considérations, je suis d'avis que la meilleure utilisation du calculateur de risque est en tant qu'outil de décision clinique partagée équilibrant le risque de mort subite et le risque de complications liés aux défibrillateurs implantables. Dans ce contexte, un seuil

raisonnable se situe entre 5 et 25%, dépendamment des préférences et valeurs du patient et du jugement du clinicien. Dans le futur, le développement de traitements non invasifs et les innovations technologiques des défibrillateurs, diminuant ainsi le risque qui leur est associé, pourrait modifier ce seuil.

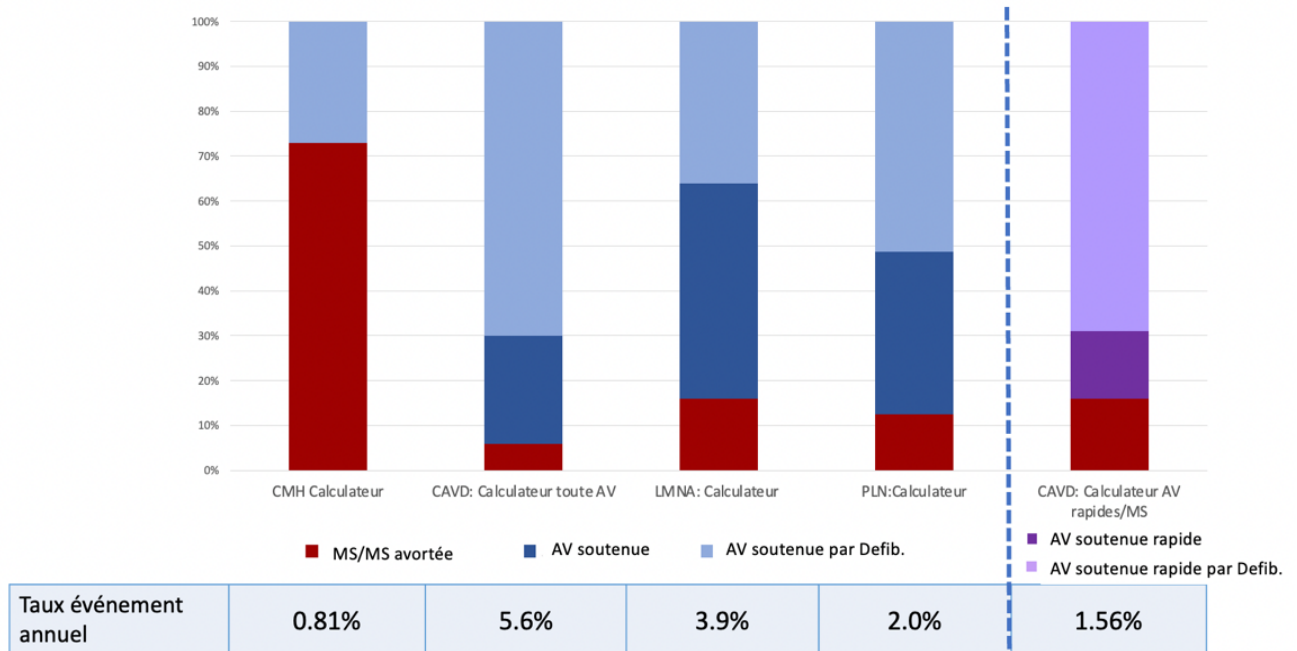


Figure 32. Répartition du type d'événement dans les différents calculateurs de risque publiés pour des cardiopathies génétiques. Comparaison de la proportion du type d'arythmie ventriculaire soutenues dans les différents modèles de prédiction du risque. Légende : AV: arythmies ventriculaires, CAVD: Cardiopathie arythmogène du ventricule droit, CMH: cardiopathie hypertrophique, LMNA: lamin, PLN: phospholamban, MS: Mort subite, Défib.: défibrillateur.¹⁻⁵ Adapté de Cadrin-Tourigny et al.⁶

5.4 Une place pour l'amélioration dans la prédiction du risque

La prédiction du risque en CAVD par ces modèles demeure imparfaite tel qu'illustré par une *C-statistic* de 0,77 dans notre cohorte initiale et de 0.70 dans notre travail de validation externe. Différentes avenues sont à explorer pour améliorer la prédiction du risque et seront détaillées ci-bas.

Même si le génotype ne s'est pas avéré un prédicteur dans notre cohorte très majoritairement dominée par des porteurs de variants dans le gène PKP2, il demeure plausible que des génotypes moins représentés bénéficient de certaines altérations du modèle ou d'un modèle différent. Un modèle spécifique pour les patients porteurs du variant R14del dans le gène PLN, qui a un effet fondateur aux Pays-Bas, a récemment été publiée. Ce gène non desmosomal cause une cardiomyopathie biventriculaire atteignant parfois les critères de CAVD. Dans cette population plus homogène, la discrimination atteint une *C-statistic* de 0,83 (95% CI 0,78–0,88) et la validation interne donne une pente de calibration de 0,93. De façon intéressante, l'application de notre modèle en CAVD dans cette cohorte où seulement 4 % rencontre les critères définitifs pour la CAVD donne tout de même une discrimination acceptable avec une *C-statistic* à 0,74 (95% CI 0,68–0,80) ce qui est toutefois plus faible que le modèle développé directement pour cette cohorte ($p=0,006$).⁵ Il est aussi probable que le gène DSP, un gène desmosomal causant significativement plus d'atteintes du ventricule gauche²³ et de myocardites, bénéficie dans le futur d'un modèle particulier.

Autrement, l'addition de paramètres plus précis d'atteinte ventriculaire gauche obtenus à la RMC, incluant la présence de rehaussement tardif, d'infiltration graisseuse, d'anomalies régionales de contractilité tel que suggéré récemment pourrait aussi améliorer la performance du modèle.¹⁶²

Un autre prédicteur ayant reçu beaucoup d'intérêt est l'utilisation de la stimulation ventriculaire programmée afin de stratifier les patients. Tel que présenté dans le tableau supplémentaire 10 du manuscrit #2, la possibilité d'induire de la tachycardie ventriculaire lors de cette manœuvre est un prédicteur univarié des événements arythmiques soutenus. L'importance de cet aspect a aussi été souligné dans l'éditorial associé à la publication initiale de l'article en 2019.¹⁷³ Il demeure cependant à déterminer si cette approche invasive a une valeur incrémentielle sur le modèle de risque publié. Notre groupe a étudié cette question récemment et le manuscrit est actuellement en révision (Gasperetti...Cadrin-Tourigny, en révision à *Circulation*, mai 2022).

Finalement, une autre limite de nos modèles réside dans le fait que nous ayons sélectionné les variables à un temps fixe, au moment du diagnostic. Dans cette maladie évolutive, plusieurs de ces facteurs évoluent dans le temps comme la FEVD, le fardeau d'ESV ou l'étendue de l'inversion

des ondes T. Notre groupe a récemment démontré¹⁷⁴ que les augmentations soudaines d'ESV sur 24h (pics) prédisent les événements arythmiques subséquents. L'intégration de l'évolution dans le temps de ces paramètres dynamiques a donc un bon potentiel pour améliorer les modèles dans le futur.

Chapitre 6 – Conclusion

La CAVD, quoique rare, est associée à un risque important de mort subite chez le jeune adulte, soit la conséquence la plus crainte et l'aspect le plus important de la prise en charge.

Le premier élément à considérer dans la prévention de celle-ci est la capacité pour le clinicien d'établir un diagnostic adéquat. Ceci est particulièrement important dans le contexte où le diagnostic de la CAVD est complexe, s'appuyant sur une série de critères plutôt que sur un seul examen diagnostique. Grâce à nos travaux du manuscrit #1, nous avons démontré que les critères diagnostiques en vigueur performant adéquatement avec de bonnes sensibilité et spécificité. Ceux-ci bénéficieraient à être simplifiés par le retrait de critères individuels moins performants ce qui engendrerait une amélioration de la spécificité. En effet, l'absence de critère arythmique et d'anomalies à l'ECG s'est avérée suffisante pour exclure la maladie avec une sensibilité de 100%, ce qui pourrait éviter le recours à des examens plus coûteux comme la RMC dans un contexte de dépistage. À la lumière de nos travaux, il sera intéressant de noter si les groupes d'experts ajusteront les critères diagnostiques dans le futur.

Une fois le diagnostic établi, la stratification du risque arythmique et donc la décision d'implanter ou non un défibrillateur demeure un enjeu délicat. Cet aspect peut cependant être facilité par l'utilisation de modèles de prédiction du risque arythmique, basé sur l'identification et la pondération de paramètres cliniques, établissant ainsi un risque absolu individualisé pour chaque patient, tel que nous l'avons fait dans les manuscrits #2 et #3. Bien qu'imparfaits, de tels outils peuvent faciliter la transmission d'information du médecin au patient et aider à une prise de décision partagée.

Finalement, ces travaux ont pavé la voie à la réalisation d'autres travaux sur la CAVD avec mes collaborateurs. En outre, les calculateurs de risque arythmique que nous avons développés pourront être améliorés dans le futur tout d'abord par des validations externes qui permettront de potentielles re-calibrations des prédicteurs déjà reconnus, ainsi que par l'ajout possibles d'autres prédicteurs comme le génotype, des marqueurs plus précis de l'atteinte du VG ou des techniques invasives comme la stimulation ventriculaire programmée. Le traitement médical de cette

pathologie pourra aussi s'améliorer grâce à des essais cliniques pharmacologiques ayant pour but de freiner ou ralentir la progression structurelle et arythmique de la maladie qui sont actuellement en cours.

La recherche en CAVD est donc en plein essor et je compte continuer à y faire ma part afin d'en faire bénéficier les patients qui en sont atteints.

Bibliographie

1. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35:2010-2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz439
2. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz103
3. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, et al. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:e008509. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008509
4. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, Stalens C, Sacher F, Babuty D, Trochu JN, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019;140:293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410
5. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, Taha K, Zwinderman AH, Dickhoff C, Oomen T, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J*. 2021;42:2842-2850. doi: 10.1093/eurheartj/ehab294
6. Cadrin-Tourigny J, Tadros R. Predicting Sudden Cardiac Death in Genetic Heart Disease. *Can J Cardiol*. 2022. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.025
7. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:61-72. doi: 10.1056/NEJMra1509267
8. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998;339:364-369. doi: 10.1056/NEJM199808063390602
9. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, Behr E, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:2108-2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062
10. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-398.
11. Fontaine G, Frank R, Guiraudon G, Pavie A, Tereau Y, Chomette G, Grosogeat Y. [Significance of intraventricular conduction disorders observed in arrhythmogenic right ventricular dysplasia]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1984;77:872-879.
12. Lancisi GM, Piccini G, Oddi N, Ricciolini N. *Joannis Mariae Lancisii ... De motu cordis et aneurysmatibus opus posthumum in duos libros divisum*. Ed. romana secunda

- quamplurimis accessionibus aucta. ed. Romae: Ex typographia palladis, apud Fratres Palearinos; 1745.
13. Osler W. *The principles and practice of medicine : designed for the use of practitioners and students of medecine*. 6th ed. New York: Appleton; 1905.
 14. Marrone D, Zampieri F, Basso C, Zanatta A, Thiene G. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019;40:1100-1104. doi: 10.1093/eurheartj/ehz145
 15. Uhl HS. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1952;91:197-209.
 16. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996;94:983-991.
 17. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806-814. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025
 18. Te Riele AS, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, Murray B, Tichnell C, Judge DP, Van Der Heijden JF, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1311-1320. doi: 10.1111/jce.12222
 19. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2175-2187. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.019
 20. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007
 21. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318:129-133. doi: 10.1056/NEJM198801213180301
 22. Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, Te Riele ASJ, Murray B, Tichnell C, Sawant A, Ong CS, Judge DP, Russell SD, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. 2017;10. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819
 23. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, Agarwal PP, Arscott P, Dellefave-Castillo LM, Vorovich EE, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141:1872-1884. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934
 24. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033

25. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, Scampardonis G. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J*. 1986;56:321-326. doi: 10.1136/hrt.56.4.321
26. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Sevdalis E, McKoy G, Stratos K, Gatzoulis K, Tentolouris K, Spiliopoulou C, Panagiotakos D, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1477-1484.
27. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2002;71:1200-1206. doi: 10.1086/344208
28. Xu Z, Zhu W, Wang C, Huang L, Zhou Q, Hu J, Cheng X, Hong K. Genotype-phenotype relationship in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by desmosomal gene mutations: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:41387. doi: 10.1038/srep41387
29. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, Pilichou K, Medeiros Domingo A, Murray B, Cadrin-Tourigny J, et al. An International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) using the ClinGen Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273
30. Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, De Martino G, Bellocchi F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart*. 2002;88:665-670. doi: 10.1136/heart.88.6.665
31. Samanta R, Pouliopoulos J, Thiagalingam A, Kovoov P. Role of adipose tissue in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2016;13:311-320. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.016
32. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, Rossi L. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1998;152:479-484.
33. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med*. 1996;335:1190-1196. doi: 10.1056/NEJM199610173351604
34. Li D, Liu Y, Maruyama M, Zhu W, Chen H, Zhang W, Reuter S, Lin SF, Haneline LS, Field LJ, et al. Restrictive loss of plakoglobin in cardiomyocytes leads to arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2011;20:4582-4596. doi: 10.1093/hmg/ddr392
35. Dubash AD, Kam CY, Aguado BA, Patel DM, Delmar M, Shea LD, Green KJ. Plakophilin-2 loss promotes TGF-beta1/p38 MAPK-dependent fibrotic gene expression in cardiomyocytes. *J Cell Biol*. 2016;212:425-438. doi: 10.1083/jcb.201507018
36. Zhurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Sci*. 2000;113 (Pt 18):3127-3139.
37. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, Sanders SP, Saffitz JE, Abrams DJ, Pu WT. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:519-537. doi: 10.1038/s41569-019-0200-7
38. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winterfield JR, Mackey-Bojack S, Picken MM, Cooper LT, Wilber DJ, Marcus FI, Basso C, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:743-752. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964890
39. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1512-1520. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00332-x
 40. Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, Bueno-Beti C, Bedja D, Scalco A, Amat-Alarcon N, Andersen P, Judge DP, Tung L, et al. Therapeutic Modulation of the Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040676
 41. Ingles J, Bagnall RD, Yeates L, McGrady M, Berman Y, Whalley D, Duflo J, Semsarian C. Concealed Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Sudden Unexplained Cardiac Death Events. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e002355. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002355
 42. Grondin S, Davies B, Cadrin-Tourigny J, Steinberg C, Cheung CC, Jorda P, Healey JS, Green MS, Sanatani S, Alqarawi W, et al. Importance of genetic testing in unexplained cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac145
 43. Gomes J, Finlay M, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Asimaki A, Saffitz JE, Quarta G, Nobles M, Syrris P, Chaubey S, et al. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study. *Eur Heart J*. 2012;33:1942-1953. doi: 10.1093/eurheartj/ehr472
 44. Kleber AG, Saffitz JE. Role of the intercalated disc in cardiac propagation and arrhythmogenesis. *Front Physiol*. 2014;5:404. doi: 10.3389/fphys.2014.00404
 45. Fidler LM, Wilson GJ, Liu F, Cui X, Scherer SW, Taylor GP, Hamilton RM. Abnormal connexin43 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by plakophilin-2 mutations. *J Cell Mol Med*. 2009;13:4219-4228. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00438.x
 46. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, Squarcioni CP, McKenna WJ, Thiene G, Basso C, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm*. 2004;1:3-11. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.01.001
 47. Oxford EM, Musa H, Maass K, Coombs W, Taffet SM, Delmar M. Connexin43 remodeling caused by inhibition of plakophilin-2 expression in cardiac cells. *Circ Res*. 2007;101:703-711. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.154252
 48. Noorman M, Hakim S, Kessler E, Groeneweg JA, Cox MG, Asimaki A, van Rijen HV, van Stuijvenberg L, Chkourko H, van der Heyden MA, et al. Remodeling of the cardiac sodium channel, connexin43, and plakoglobin at the intercalated disk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10:412-419. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.11.018
 49. La Gerche A. Defining the interaction between exercise and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:128-131. doi: 10.1002/ejhf.224
 50. La Gerche A, Heidbuchel H, Burns AT, Mooney DJ, Taylor AJ, Pfluger HB, Inder WJ, Macisaac AI, Prior DL. Disproportionate exercise load and remodeling of the athlete's

- right ventricle. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:974-981. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820607a3
51. D'Andrea A, Morello A, Iacono AM, Scarafilo R, Cocchia R, Riegler L, Pezzullo E, Golia E, Bossone E, Calabro R, et al. Right Ventricular Changes in Highly Trained Athletes: Between Physiology and Pathophysiology. *J Cardiovasc Echogr.* 2015;25:97-102. doi: 10.4103/2211-4122.172486
 52. Elliott AD, La Gerche A. The right ventricle following prolonged endurance exercise: are we overlooking the more important side of the heart? A meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49:724-729. doi: 10.1136/bjsports-2014-093895
 53. D'Andrea A, Galderisi M, Sciomer S, Nistri S, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Errico A, Losi MA, Mele D, et al. [Echocardiographic evaluation of the athlete's heart: from morphological adaptations to myocardial function]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2009;10:533-544.
 54. Luijkx T, Cramer MJ, Prakken NH, Buckens CF, Mosterd A, Rienks R, Backx FJ, Mali WP, Velthuis BK. Sport category is an important determinant of cardiac adaptation: an MRI study. *Br J Sports Med.* 2012;46:1119-1124. doi: 10.1136/bjsports-2011-090520
 55. Lie OH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, Haugaa KH. Harmful Effects of Exercise Intensity and Exercise Duration in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:744-753. doi: 10.1016/j.jacep.2018.01.010
 56. La Gerche A, Inder WJ, Roberts TJ, Brosnan MJ, Heidbuchel H, Prior DL. Relationship between Inflammatory Cytokines and Indices of Cardiac Dysfunction following Intense Endurance Exercise. *PLoS One.* 2015;10:e0130031. doi: 10.1371/journal.pone.0130031
 57. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schafers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation.* 2006;114:1799-1806. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624502
 58. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, Garcia-Prieto J, Garcia-Ruiz JM, Pizarro G, Jimenez-Borreguero LJ, Torres M, Bernad A, Ruiz-Cabello J, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1438-1450. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.045
 59. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, Ribe M, Holst AG, Edvardsen T, Haugaa KH. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1337-1344. doi: 10.1002/ejhf.181
 60. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1959-1963.
 61. Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, Haugaa KH. Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmia in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Primary Prevention Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1377-1386. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.017
 62. Wang W, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, Crosson J, Monfredi O, Cadrin-Tourigny J, Tandri H, Calkins H, James CA. Impact of Exercise Restriction on Arrhythmic Risk

- Among Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7. doi: 10.1161/JAHA.118.008843
63. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H, et al. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001471. doi: 10.1161/JAHA.114.001471
 64. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, Matthijs G, Heidbuchel H. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart.* 2010;96:1268-1274. doi: 10.1136/hrt.2009.189621
 65. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, Brugada J, Nattel S, Mont L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation.* 2011;123:13-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938282
 66. Cheedipudi SM, Hu J, Fan S, Yuan P, Karmouch J, Czernuszewicz G, Robertson MJ, Coarfa C, Hong K, Yao Y, et al. Exercise restores dysregulated gene expression in a mouse model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1199-1213. doi: 10.1093/cvr/cvz199
 67. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, Luscher TF, Brunckhorst C, Chen HSV, Duru F. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J.* 2017;38:1498-1508. doi: 10.1093/eurheartj/ehx011
 68. Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, Kelu Bisabu K, Walsh R, Hoorntje ET, Te Rijdt WP, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet.* 2021;53:128-134. doi: 10.1038/s41588-020-00762-2
 69. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;71:215-218. doi: 10.1136/hrt.71.3.215
 70. te Riele AS, James CA, Rastegar N, Bhonsale A, Murray B, Tichnell C, Judge DP, Bluemke DA, Zimmerman SL, Kamel IR, et al. Yield of serial evaluation in at-risk family members of patients with ARVD/C. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:293-301. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.044
 71. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713; quiz 786-688. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010
 72. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, Rosen B, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in

- arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:98-103. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.053
73. Aquaro GD, Pingitore A, Di Bella G, Piaggi P, Gaeta R, Grigoratos C, Altinier A, Pantano A, Strata E, De Caterina R, et al. Prognostic Role of Cardiac Magnetic Resonance in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:1745-1753. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.007
 74. Mentias A, Raesi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, Kanj M, Flamm SD, Thamilarasan M, Popovic ZB, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:857-870. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.060
 75. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, Biernacka EK, Saguner AM, Te Riele AS, Zareba W. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm.* 2016;13:208-216. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.031
 76. Borgquist R, Haugaa KH, Gilljam T, Bundgaard H, Hansen J, Eschen O, Jensen HK, Holst AG, Edvardsen T, Svendsen JH, et al. The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 Task Force criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1219-1225. doi: 10.1093/ehjci/jeu109
 77. Kamath GS, Zareba W, Delaney J, Koneru JN, McKenna W, Gear K, Polonsky S, Sherrill D, Bluemke D, Marcus F, et al. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm.* 2011;8:256-262. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.10.007
 78. Bosman LP, Cadrin-Tourigny J, Bourfiss M, Aliyari Ghasabeh M, Sharma A, Tichnell C, Roudijk RW, Murray B, Tandri H, Khairy P, et al. Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace.* 2020;22:787-796. doi: 10.1093/europace/euaa039
 79. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Migliore F, Mazzotti E, Gregori D, Thiene G, Daliento L, Iliceto S, et al. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2016;18:1086-1094. doi: 10.1093/europace/euv205
 80. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, Hauer RNW, Asselbergs FW, Te Riele A. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2018;15:1097-1107. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031
 81. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart.* 2005;91:1167-1172. doi: 10.1136/hrt.2004.038620
 82. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68:2540-2550. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.951

83. Cadrin-Tourigny J, Tadros R, Talajic M, Rivard L, Abadir S, Khairy P. Risk stratification for sudden death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:653-664. doi: 10.1586/14779072.2015.1043891
84. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Tadros R, Talajic M, Rivard L, James CA, Khairy P. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17:645-651. doi: 10.1080/14779072.2019.1657831
85. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108:3084-3091. doi: 10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2
86. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young TL, Curtis F, Collier A, Parfrey PS, Connors SP. Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With a p.S358L Mutation in TMEM43 Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003589
87. Chen L, Rao M, Chen X, Chen K, Ren J, Zhang N, Zhao Q, Yu W, Yuan B, Song J. A founder homozygous DSG2 variant in East Asia results in ARVC with full penetrance and heart failure phenotype. *Int J Cardiol.* 2019;274:263-270. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.105
88. Gerull B, Kirchner F, Chong JX, Tagoe J, Chandrasekharan K, Strohm O, Waggoner D, Ober C, Duff HJ. Homozygous founder mutation in desmocollin-2 (DSC2) causes arrhythmogenic cardiomyopathy in the Hutterite population. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6:327-336. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000097
89. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation.* 2010;122:1144-1152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871
90. Orgeron GM, Te Riele A, Tichnell C, Wang W, Murray B, Bhonsale A, Judge DP, Kamel IR, Zimmerman SL, Tandri H, et al. Performance of the 2015 International Task Force Consensus Statement Risk Stratification Algorithm for Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e005593. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005593
91. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Kamel IR, Zimmerman SL, Judge DP, Crosson J, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc.* 2017;6. doi: 10.1161/JAHA.117.006242
92. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NA, 3rd. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64:119-125. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035

93. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B, McNitt S, Calkins H, Mark Estes NA, 3rd, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, Towbin JA, et al. Clinical Presentation and Outcomes by Sex in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Findings from the North American ARVC Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:555-562. doi: 10.1111/jce.12947
94. Canpolat U, Kabakci G, Aytemir K, Dural M, Sahiner L, Yorgun H, Sunman H, Baris Kaya E, Tokgozoglul L, Oto A. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1260-1266. doi: 10.1111/jce.12202
95. Battipaglia I, Scalone G, Macchione A, Pinnacchio G, Laurito M, Milo M, Pelargonio G, Bencardino G, Bellocchi F, Pieroni M, et al. Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ J*. 2012;76:618-623.
96. Liao YC, Lin YJ, Chung FP, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chao TF, Chung E, Tuan TC, Huang JL, et al. Risk stratification of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy based on signal averaged electrocardiograms. *Int J Cardiol*. 2014;174:628-633. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.169
97. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, Dalal D, Tedford R, Russell SD, Abraham T, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1485-1496. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.043
98. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Philips B, Russell SD, Abraham T, Tandri H, Judge DP, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6:569-578. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000233
99. Piccini JP, Dalal D, Roguin A, Bomma C, Cheng A, Prakasa K, Dong J, Tichnell C, James C, Russell S, et al. Predictors of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart rhythm*. 2005;2:1188-1194. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.08.022
100. Martin A, Crawford J, Skinner JR, Smith W, Cardiac Inherited Diseases G. High Arrhythmic Burden but Low Mortality during Long-term Follow-up in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2016;25:275-281. doi: 10.1016/j.hlc.2015.08.019
101. Lin CY, Chung FP, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chao TF, Liao JN, Chang YT, et al. Gender differences in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Clinical manifestations, electrophysiological properties, substrate characteristics, and prognosis of radiofrequency catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2017;227:930-937. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.055
102. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, Rutberg J, Crosson J, Spevak PJ, Berger RD, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1843-1852. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.030

103. Kikuchi N, Yumino D, Shiga T, Suzuki A, Hagiwara N. Long-Term Prognostic Role of the Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:107-115. doi: 10.1016/j.jacep.2015.09.009
104. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, Calkins H, Towbin JA, Moss AJ, Zareba W. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1735-1743. doi: 10.1093/eurheartj/ehv110
105. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, Prakasa K, Towbin JA, Marcus FI, Spevak PJ, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation*. 2006;113:1641-1649. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568642
106. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion C, Drenckhahn J, Norman MW, Thierfelder L, Stuckless SN, Dicks EL, McKenna WJ, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:400-408. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.068
107. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, Elmaghawry M, Brugnaro L, Dal Lin C, Bauce B, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6:167-176. doi: 10.1161/CIRCEP.111.974881
108. Santangeli P, Dello Russo A, Pieroni M, Casella M, Di Biase L, Burkhardt JD, Sanchez J, Lakkireddy D, Carbucicchio C, Zucchetti M, et al. Fragmented and delayed electrograms within fibrofatty scar predict arrhythmic events in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a prospective risk stratification study. *Heart rhythm*. 2012;9:1200-1206. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.057
109. Turrini P, Angelini A, Thiene G, Buja G, Daliento L, Rizzoli G, Nava A. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;83:1214-1219.
110. Vischer AS, Castelletti S, Syrris P, Bastiaenen R, Miles C, Akdis D, Denhaerynck K, Jacoby D, Saguner AM, Krahn AD, et al. Risk score for the exclusion of arrhythmic events in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy at first presentation. *Int J Cardiol*. 2019. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.090
111. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac180
112. Rutjes AW, Reitsma JB, Coomasamy A, Khan KS, Bossuyt PM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess*. 2007;11:iii, ix-51. doi: 10.3310/hta11500
113. Reitsma JB, Rutjes AW, Khan KS, Coomasamy A, Bossuyt PM. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:797-806. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.02.005

114. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:189-202. doi: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00010
115. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005;331:1379. doi: 10.1136/bmj.38664.661181.55
116. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 2015;132:441-453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944
117. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:e91-e220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054
118. Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, Stark AJ, Koehler JL, Chisner MB, Machado C, Adkisson WO, Pain FI. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:796-801. doi: 10.1161/hc3101.093906
119. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, Canby RC, Khalighi K, Machado C, Rubenstein DS, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation.* 2004;110:2591-2596. doi: 10.1161/01.CIR.0000145610.64014.E4
120. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-1338. doi: 10.1056/NEJMoa0906431
121. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012;367:2275-2283. doi: 10.1056/NEJMoa1211107
122. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM, Investigators ET. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:330-339. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.037
123. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, Moore SL, Lu F, Lee SW, Birgersdotter-Green UM, Wathen MS, Van Gelder IC, Heubner BM, et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:541-550. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.011

124. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J.* 2014;35:1925-1931. doi: 10.1093/eurheartj/ehu207
125. Steyerberg EW, SpringerLink (Service en ligne). *Clinical prediction models a practical approach to development, validation, and updating.* New York: Springer; 2009.
126. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in medicine.* 2011;30:377-399. doi: 10.1002/sim.4067
127. B. Rubin D. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* United states: John Wiley and sons; 1987.
128. Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res.* 2019;3:18. doi: 10.1186/s41512-019-0064-7
129. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015;36:3227-3237. doi: 10.1093/eurheartj/ehv162
130. Schuler PK, Haegeli LM, Saguner AM, Wolber T, Tanner FC, Jenni R, Corti N, Luscher TF, Brunckhorst C, Duru F. Predictors of appropriate ICD therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care center. *PloS one.* 2012;7:e39584. doi: 10.1371/journal.pone.0039584
131. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, Hauer RNW, Asselbergs FW, teRiele A. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm.* 2018. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031
132. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162:W1-73. doi: 10.7326/M14-0698
133. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2015;17:405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30
134. van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Statistics in medicine.* 1999;18:681-694.
135. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010;21:128-138. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
136. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *Bmj.* 2016;352:i6. doi: 10.1136/bmj.i6
137. Folino AF, Buja G, Bauce B, Thiene G, dalla Volta S, Nava A. Heart rate variability in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy correlation with clinical and prognostic features. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE.* 2002;25:1285-1292.

138. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AA, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. 2016;13:443-454. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010
139. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
140. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, Daubert JP, Winters SL, Greenstein E, Shalaby A, Schaechter A, Subacius H, Kadish A, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*. 2006;113:776-782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561571
141. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie OH, Saguner AM, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019;40:1850-1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehz103
142. McKenna WJ, Asaad NA, Jacoby DL. Prediction of ventricular arrhythmia and sudden death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019;40:1859-1861. doi: 10.1093/eurheartj/ehz195
143. Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, Kraus A, Medeiros-Domingo A, Nordbeck S, Saguner AR, Mueller-Burri AS, Haegeli LM, Wolber T, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol*. 2014;113:1728-1734. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.031
144. Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8:521-526. doi: 10.2459/01.JCM.0000278450.35107.b3
145. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang FX, van der Nagel R, Hund T, Birchmeier W, Mohler P, van Veen TA, et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res*. 2012;95:460-468. doi: 10.1093/cvr/cvs218
146. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, Pfenniger A, Chkourko Guskys H, Novelli V, Kim C, Tirasawadichai T, Judge DP, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation*. 2014;129:1092-1103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003077
147. Mavroidis M, Davos CH, Psarras S, Varela A, N CA, Katsimpoulas M, Kostavasili I, Maasch C, Vater A, van Tintelen JP, et al. Complement system modulation as a target for treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015;110:27. doi: 10.1007/s00395-015-0485-6
148. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and Echocardiography for Identification of Arrhythmic Events in Early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:503-513. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.06.011
149. Cox MG, van der Smagt JJ, Noorman M, Wiesfeld AC, Volders PG, van Langen IM, Atsma DE, Dooijes D, Houweling AC, Loh P, et al. Arrhythmogenic right ventricular

- dysplasia/cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:126-133. doi: 10.1161/CIRCEP.109.927202
150. Gupta R, Tichnell C, Murray B, Rizzo S, Te Riele A, Tandri H, Judge DP, Thiene G, Basso C, Calkins H, et al. Comparison of Features of Fatal Versus Nonfatal Cardiac Arrest in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2017;120:111-117. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.251
 151. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Corrado D, Cameli M, Curci V, Alvino F, Natali BM, Focardi M, Bonifazi M, Mondillo S. Right ventricular remodelling induced by exercise training in competitive athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:301-307. doi: 10.1093/ehjci/jev155
 152. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, Nasir K, Roguin A, Tichnell C, Rodriguez R, James C, Kasper E, Spevak P, et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:300-306. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03429.x
 153. Teske AJ, Cox MG, Te Riele AS, De Boeck BW, Doevendans PA, Hauer RN, Cramer MJ. Early detection of regional functional abnormalities in asymptomatic ARVD/C gene carriers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:997-1006. doi: 10.1016/j.echo.2012.05.008
 154. Astrom Aneq M, Maret E, Brudin L, Svensson A, Engvall J. Right ventricular systolic function and mechanical dispersion identify patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38:779-787. doi: 10.1111/cpf.12479
 155. Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinson OG, Leren TP, Smiseth OA, Kongsgaard E, Amlie JP, Edvardsen T. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2011;32:1089-1096. doi: 10.1093/eurheartj/ehr069
 156. Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, Spears DA, Koopmann TT, Mittal K, Rafiq MA, Cattanaach BM, Zhao Q, Healey JS, et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *Eur Heart J.* 2018;39:3932-3944. doi: 10.1093/eurheartj/ehy567
 157. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005
 158. Jorda P, Robillard J, Gregoire J, Giraldeau G, Cardin-Tourigny J. Arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as an inflammatory cardiomyopathy: the role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22:e126. doi: 10.1093/ehjci/jeab066
 159. Casella M, Gasperetti A, Gaetano F, Busana M, Sommariva E, Catto V, Sicuso R, Rizzo S, Conte E, Mushtaq S, et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes-a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. *Europace.* 2020;22:797-805. doi: 10.1093/europace/euz352
 160. Gasperetti A, Dello Russo A, Busana M, Dessanai M, Pizzamiglio F, Saguner AM, Te Riele A, Sommariva E, Vettor G, Bosman L, et al. Novel risk calculator performance in athletes with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2020;17:1251-1259. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.007

161. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, Barison A, Romani S, Lesizza P, Fabris E, et al. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2020. doi: 10.1002/ehf2.13019
162. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, Lesizza P, Grigoratos C, Minati M, Dell'Omodarme M, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2753-2765. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.023
163. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, Hidden-Lucet F, Redheuil A, Maupain C, Gandjbakhch E. External Validation of a Risk Prediction Model for Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2021. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.018
164. Wang W, Cadrin-Tourigny J, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Monfredi O, Chrispin J, Crosson J, Tandri H, James CA, et al. Arrhythmic outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients without implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29:1396-1402. doi: 10.1111/jce.13668
165. Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Stat Med.* 2016;35:214-226. doi: 10.1002/sim.6787
166. Paloma Jordà LPB, Alessio Gasperetti, Andrea Mazzanti, Jean-Baptiste Gourraud, Brianna Davies, Tanja Charlotte Frederiksen, Zoraida Moreno Weidmann, Andrea Di Marco, Jason D. Roberts, Ciorsti MacIntyre, Colette Seifer, Antoine Delinière, Wael Alqarawi, Deni Kukavica, Damien Minois, Alessandro Trancuccio, Marine Arnaud, Mattia Targetti, Annamaria Martino, Giada Oliviero, Daniel C. Pipilas, Corrado Carbucicchio, Paolo Compagnucci, Antonio Dello Russo, Iacopo Olivotto, Leonardo Calò, Steven A. Lubitz Michael J. Cutler, Philippe Chevalier, Elena Arbelo, Silvia Giuliana Priori, MD, Jeffrey S. Healey, Hugh Calkins, Michela Casella, Henrik Kjærulf Jensen, Claudio Tondo, Rafik Tadros, Cynthia A. James, Andrew D. Krahn, Julia Cadrin-Tourigny. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): external validation of the ARVC risk calculator. *European Heart Journal.* 2022;In press.
167. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16:e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007
168. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, Hidden-Lucet F, Redheuil A, Maupain C, Gandjbakhch E. External Validation of a Risk Prediction Model for Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2021;37:1263-1266. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.018
169. Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, Davidson-Ray L, Fishbein DP, Boineau RE, Anstrom KJ, et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:405-415. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.061

170. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371:796-797. doi: 10.1056/NEJMp1405158
171. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, Bonnemeier H, Behr ER, Brouwer TF, Kaab S, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*. 2020;383:526-536. doi: 10.1056/NEJMoa1915932
172. Orgeron GM, Bhonsale A, Migliore F, James CA, Tichnell C, Murray B, Bertaglia E, Cadrin-Tourigny J, De Franceschi P, Crosson J, et al. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Transatlantic Experience. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008782. doi: 10.1161/JAHA.118.008782
173. McKenna WJ, Asaad NA, Jacoby DL. Prediction of ventricular arrhythmia and sudden death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz195
174. Gasperetti A, Cappelletto C, Carrick R, Targetti M, Tichnell C, Martino A, Murray B, Compagnucci P, Stolfo D, Bisson J, et al. Association of Premature Ventricular Contraction Burden on Serial Holter Monitoring With Arrhythmic Risk in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2022;7:378-385. doi: 10.1001/jamacardio.2021.6016

Appendices

CURRICULUM VITAE

Faculté de médecine – Université de Montréal

Section I- Identification et renseignements personnels.

NOM	Cadrin-Tourigny
PRÉNOM	Julia
SEXE F	F
ADRESSE	
TÉLÉPHONE	
COURRIEL	Julia.Cadrin-Tourigny@umontreal.ca
No ASSURANCE SOCIALE	
DATE DE NAISSANCE	
LIEU DE NAISSANCE	Ottawa
CITOYENNETÉ	Canada
LANGUES (parlées, lues, écrites)	Français, Anglais
No PERMIS D'EXERCER DU COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC DÉPARTEMENT UNIVERSITAIRE Médecine	Médecine
DÉPARTEMENT HOSPITALIER Médecine	Médecine
SPÉCIALITÉ	Cardiologie
LIEU PRINCIPAL D'EXERCICE ET COORDONNÉES	5000 Rue Bélanger Est Montréal H1T1C8

2022-12-01

Date

Signature

Section II- Formation, diplômes, maintien de la compétence, expérience

Formation et diplômes

2018/2022	PhD en sciences biomédicales
2015/11	Certificat de formation en cardiologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada (FRCPC)
2009/07 à 2015/06	Études médicales spécialisées en médecine interne et cardiologie, Université de Montréal. Fellow chef en 2010-2011 et en 2014-2015
2016	Certification Examination for Competency in Cardiac Rhythm Therapy for the Physician International Board of Heart Rhythm Examiners (IBHRE)
2014/06 2010/09 à 2013/12	Diplôme de maîtrise en sciences biomédicales (MSc) Maîtrise en sciences biomédicales, Université de Montréal
2014/05	Certificat de formation en médecine Interne du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada (FRCPC)
2012/04 2009/04 2007/06	United States Medical Licensing Examination (USMLE) step 2 CS United States Medical Licensing Examination (USMLE) step 2 CK United States Medical Licensing Examination (USMLE) step 1
2010/10 2009 2004/08 à 2009/06	Examen d'aptitude du Conseil médical du Canada (EACMC), partie II Examen d'aptitude du Conseil médical du Canada (EACMC), partie I Doctorat en médecine (MD), Université de Montréal

Formation complémentaire ou postdoctorale

2017/03 à 2018/08	Fellowship (clinique et recherche) en génétique cardiovasculaire au Johns Hopkins Hospital à Baltimore, Maryland, USA sous la direction de Dr Hugh Calkins
2015/07 à 2017/02	Fellowship en électrophysiologie cardiaque, Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal. Fellow chef 2015-07 à 2017/02
2016/07	Diplôme d'études médicales spécialisées en électrophysiologie, Université de Montréal

Maintien de la compétence

2021	Congrès de l'American Heart Association
2021	Congrès de la European Society of Cardiology
2015-2022:	Congrès annuel de la Heart Rhythm Society
2019:	Congrès de la European Cardiac Arrhythmia Society

2019-2022 Congrès de la Hearts In Rhythm Organization
2019: Johns Hopkins International Arrhythmogenic Cardiomyopathy Symposium
2018-2020: Congrès de la Société Canadienne de Cardiologie

Expérience et emplois antérieurs

2018 à ce jour Cardiologue électrophysiologiste à l'Institut de Cardiologie de Montréal

Bourses de formation obtenues

2016/07 George Mines Fellowship du Canadian Heart Rhythm Society
2016/11 Bourse de formation complémentaire du département de médecine de l'Université de Montréal
2016/04 Bourse de perfectionnement de l'Association des cardiologues du Québec
2018 Bourse du Bal du coeur

Prix obtenus pendant la formation

2018 Stanley L. Blumenthal research award, 3^{ième} place
 Johns Hopkins Annual Cardiovascular Research Retreat
2016/04 Bourse du jeune chercheur -Decreased Mortality with Beta-Blockers in Patients with Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: an AF-CHF Substudy, Association des Cardiologues du Québec
2011/07 Have a Heart Bursary, Canadian cardiovascular society
2011/06 Prix de la meilleure présentation scientifique Journée annuelle de la recherche, Hopital Sacré-Cœur de Montréal
2009/06 Liste d'honneur du doyen, Programme de médecine, Université de Montréal
2007/06 Prix de la meilleure présentation scientifique par affiche, catégorie Maitrise I 14^{ième} journée annuelle de la recherche, Maisonneuve-Rosemont Hospital
2007/11 Prix d'excellence- Bourse Dr Alexandre Germain
 Premier cycle, Université de Montréal

Section III- Carrière académique.

2018- Professeur adjoint de clinique, Faculté de Médecine, Université de Montréal
Affiliation primaire au département de médecine

Section IV- Enseignement (aspects qualitatifs et quantitatifs).

CoursMMD8002	(Cours tronc commun) Cours de 2 ^{ième} cycle donné aux résidents du tronc commun de médecine interne sur la génétique des cardiomyopathies et syndromes arythmiques héréditaires
Cours MMD2229	(Cœur et circulation). Cours de 1 ^{er} cycle donné aux étudiants en deuxième année de médecine à l'Université de Montréal et au campus de la Mauricie. Groupes de 250-300 étudiants; 3 heures de cours magistraux par an, 6 heures à partir de 2022; Donné annuellement depuis 2018.
MMD6011	(Pathologie Cardiaque) Cours de deuxième cycle donné aux étudiants à la maîtrise et au doctorat en sciences biomédicales à l'Université de Montréal; 3 heures de cours magistraux par an; Donné annuellement depuis 2017
Cours MMD2229	(Cœur et circulation) Tutrice d'apprentissage par problèmes Cours aux étudiants de deuxième année de médecine donnés par petit groupe de 10 étudiants (9 séances de 3 heures) donné en 2014/2015, 2020 et 2021
MMD-3511B	(Externat, Stage à option de cardiologie). Stage de 5 crédits donné aux étudiants de 3 ^e et de 4 ^e année. Environ 90 heures par année, donné annuellement depuis 2018
MMD1238	(Introduction à la démarche clinique): Tutrice remplaçante en 2012 et 2014

Charge d'enseignement annuelle (cours non siglés).

Enseignement formel:

Conférences et cours magistraux aux étudiants (externes) et résidents en formation à l'Institut de Cardiologie de Montréal, total de 15 heures annuellement depuis 2018.

Participation aux réunions scientifiques:

Réunions formelles pour présentation et discussion de cas (service d'électrophysiologie, clinique de génétique et département de médecine de l'Institut de Cardiologie de Montréal) incluant enseignement aux résidents de cardiologie et *fellows* d'électrophysiologie; total de 60 heures annuellement depuis 2018.

Formation continue donnée:

Enseignements aux cardiologues généraux, aux résidents de cardiologie et aux *fellows* d'électrophysiologie du Québec. Domaines d'expertise: électrophysiologie cardiaque et génétique cardiovasculaire; total de 6 heures annuellement depuis 2018.

Étudiants postdoctoraux

2022- Corrado De Marco MD	Global trends in the use of primary prevention implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (directeur de projet)
---------------------------	---

- 2022- Hari Vivekanantham, MD Stratification du risque arythmique dans la cardiomyopathie arythmogène: mieux prévenir la mort subite
Inscrit au PhD en sciences biomédicales (Directeur)
- 2022- Marianne Tetreault-Langlois, MD
Prevalence of the ST-depression syndrome in patients with unexplained cardiac arrest
- 2021- Amélie Jeuken
Les bases génétiques de la fibrillation auriculaire et d'autres tachyarythmies supraventriculaires dans la population québécoise
Inscrite au MSc Sciences biomédicales, Université de Montréal
(Co-directeur)
- 2020- Paloma Jorda, MD
External validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy arrhythmic risk stratification model,
Stagiaire post-doctoral, (co-directeur)
- 2021- Richard T Carrick, MD
Global trends in the use of primary prevention implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (directeur de projet)
- 2021- Charles Massie, MD
Causes génétiques aux myocardites et à la sarcoïdose
Résident sénior en cardiologie (Directeur de projet)
- 2020- Jasmine Bisson, MD
ECG in Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: prediction of genotype and arrhythmic outcomes,
Résident sénior en cardiologie (Directeur de projet)
- 2020- Alessio Gasperetti, MD
Role of programmed ventricular stimulation for arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Johns Hopkins University, USA). Co-directeur.

Stagiaires au premier Cycle

- 2022- Xiao Yu Xie
Approche multimodalité de la prédiction du risque arythmique en cardiopathie non ischémique (Directeur de Projet)
- 2021- Rosalie Marion MSc
Prédiction des événements arythmiques en dystrophie myotonique, étudiante en médecine de deuxième année, Directeur.

Participation à des jurys de thèse, de mémoire, de travaux dirigés, d'examens de synthèse ou autres à l'Université de Montréal

- Ken Bisabu, Complex inheritance model of inherited heart diseases: understanding genetic and non-genetic determinants, Étudiant au PhD, Examen pré-doctoral: Membre du Jury, 24 janvier 2020.
- Yasemin Altuntas Identification des substrats arythmogènes impliqués dans la mutation du gène MYL-4 "Myl-4 p.E11K" associé à la fibrillation atriale

Autres activités pédagogiques.

- 2020- Supervision d'une étudiante (Juliette Lalonde, 2^{ième} année de médecine) pour la création de fiches résumées sur certaines maladies génétiques cardiaques pour les patients de la clinique de génétique.
- 2019 Supervision du *Stacer* des résidents de cardiologie en vue du collège royal de cardiologie.

Section V- Recherche et travaux d'érudition.

- Projets de recherche, bourses et subventions.

Projets de recherche subventionnés par des organismes dotés de Comités de pair.

Targeted Therapy with Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (TARGETED-ARVC)

Institut de recherche en santé du Canada (Project Grant)

2023-2026

2 730 000 \$ (Obtenu)

Co-checheur principal

GeneAF: Atrial Fibrillation screening based on genetic risk

Canadian Cardiovascular Society

2020- 2023

95 000 \$ (obtenu)

Chercheur principal

Complex genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Towards an integration of polygenic risk in clinical care

Institut de recherche en santé du Canada (Project Grant)

2020-2025

1 038 180 \$ (obtenu)

Co-chercheur

Family inheritance in non-sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy

Canadian Cardiovascular Society

2022-2023

66 000\$ (obtenu)

Co-chercheur

1) *Projets de recherche subventionnés par des organismes non dotés de Comités de pair.*

GeneAF: Atrial Fibrillation screening based on genetic risk

Fondation de l'Institut de Cardiologie de Montréal, Don dédié

2020-2023

250 000 \$ (obtenu)

Chercheur principal.

2) *Projets de recherche effectués sans subvention.*

Rôle de marqueurs de la fonction du ventricule gauche à la résonance magnétique dans l'amélioration de la prédiction du risque arythmique en cardiopathie arythmogène du ventricule droit

Projet rétrospectif multicentrique (10 pays)

2022-

Chercheur Principal

Validation externe du calculateur de risque de mort subite en cardiopathie arythmogène du ventricule droit

2022-

Chercheur Principal

Validation externe du calculateur de risque arythmique en cardiopathie arythmogène du ventricule droit

Projet rétrospectif, multicentrique (8 pays)

2019-

Chercheur principal.

Rôle de l'étude électrophysiologique dans la prédiction du risque arythmique en cardiopathie arythmogène du ventricule droit

Projet rétrospectif, multicentrique

2020-2022

Chercheur principal

ECG in ARVC: Genotype-phenotype correlations and arrhythmic outcomes

Projet rétrospectif, multicentrique

2020-

Chercheur principal

Prédiction des événements arythmiques en dystrophie myotonique

Projet rétrospective unicentrique

2021-

Chercheur principal

Use of Digital ECG: progression and use for prediction of arrhythmic events in ARVC

Projet rétrospectif, multicentrique

2021-

Co-chercheur

Anticoagulation for New-Onset Post- Operative Atrial Fibrillation after CABG (PACeS)

Étude randomisée contrôlée, multicentrique, subventionnée par le NIH

2021-

Collaborateur: (Cardiologue responsable pour l'Institut de Cardiologie de Montréal)

- Publications.

1) *Chapitres de livres.*

Cadrin-Tourigny J, Fournier A, Tadros R, «Mort Subite-Arythmies héréditaires» In (dir) Fournier A, Cardiologie Pédiatrique, Éditions du CHU Sainte Justine, Publication à venir

Te Riele ASJM, Bosman L, **Cadrin-Tourigny J**, James CA. «Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Research: Better together» In (dir) Brunkhorst C, Saguner AM Current concept in Arrhythmogenic Cardiomyopathy, Cardiotext publishing, 2020

Tadros R and **Cadrin-Tourigny J**, «Hereditary Cardiac Conduction Diseases» In (dir) Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, Van Tintelen PJ. « Clinical Cardiogenetics, Third edition », Springer, 2020

Thibault B, Mondesert B, **Cadrin-Tourigny J**, Dubuc M, Macle L, Khairy P, «Benefit of Multipoint/Multisite pacing to improve Cardiac Resynchronisation Therapy Response» In (dir) Thakur RK, Natale A, Jagmeet Singh Gopi Dandamudi, Cardiac Resynchronisation: A reappraisal, Elsevier, 2019

Cadrin-Tourigny J, Dyrda K, Khairy P, Nattel S, Talajic M, Guerra PG, Thibault B, Dubuc M, Macle L, Rivard L, Mondesert B, Roy D. «Antiarrhythmic Medications » In (dir) Steinberg JS, Mittal S, Electrophysiology : The basics, 2nd edition , Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2016.

Tadros R and **Cadrin-Tourigny J**, «Hereditary Cardiac Conduction Diseases» In (dir) Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, Van Tintelen PJ. « Clinical Cardiogenetics, Second edition », Springer, 2016

2) *Publications de recherche ou d'érudition dans des revues dotées de Comités de pairs.*

Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, **Cadrin-Tourigny J**, Kochhäuser S, Verma A; EARLY-AF Investigators. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. N Engl J Med. 2022 Nov 7

Thibault B, Richer LP, McSpadden LC, Ryu K, Aguilar M, **Cadrin-Tourigny J**, Tadros R, Mondésert B, Rivard L, Dyrda K, Dubuc M, Macle L, Talajic M, Khairy P, Guerra PG, Roy D, Grégoire J, Harel F. Integration of 3D nuclear imaging in 3D mapping system for ventricular tachycardia ablation in patients with implanted devices: Perfusion/voltage retrospective assessment of scar location. Heart Rhythm O2. 2022 Jun 27;3(5):560-567

Carrick RT, Te Riele ASJM, Gasperetti A, Bosman L, Muller SA, Pendleton C, Tichnell C, Murray B, Yap SC, van den Berg MP, Wilde A, Zeppenfeld K, Hays A, Zimmerman SL, Tandri H, **Cadrin-Tourigny J**, van Tintelen P, Calkins H, James CA, Wu KC. Longitudinal Prediction of Ventricular Arrhythmic Risk in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 Nov;15(11)

Cadrin-Tourigny (corresponding), Bosman LP, James CA, Sudden cardiac death risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A practical approach to navigating the challenges of prediction models. Eur Heart J. 2022 Dec 14;43(47):4961-4962.

Gasperetti A, Carrick RT, Costa S, Compagnucci P, Bosman LP, te Riele A, Chivulescu M, Tichnell C, Murray B, Tandri H, Tadros R, Rivard L, Pompilio G, Carbucicchio C, Dello Russo A, Casella M, Svensson A, Brunckhorst C, Platonov P, Haugaa K, Duru F, van Tintelen JP, Tondo C, Calkins H, James C, Saguner AM, **Cadrin-Tourigny J (Corresponding)** Programmed ventricular stimulation as an additional primary prevention risk stratification tool in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational study. *Circulation*. 2022 Nov 8;146(19):1434-1443.

Pearman CM, Lee D, Davies B, Khan H, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Roberts JD, Sanatani S, Simpson C, Angaran P, Hansom S, Ilhan E, Seifer C, Green M, Gardner M, Talajic M, Laksman Z, Healey JS, Krahn AD. Incremental value of the signal-averaged ECG for diagnosing arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2022 Oct 14:S1547-5271(22)02491-2

Rayani K, Davies B, Cheung M, Comber D, Roberts J, Tadros R, Green M, Healey J, Simpson C, Sanatani S, Steinberg C, MacIntyre C, Angaran P, Duff H, Hamilton R, Arbour L, Leather R, Seifer C, Fournier A, Atallah J, Kimber S, Makanjee B, Alqarawi W, **Cadrin-Tourigny J**, Joza J, Gardner M, Talajic M, Bagnall R, Krahn A, Laksman Z, Identification and in-silico characterization of splice-site variants from a large cardiogenetic national registry. *Eur J Hum Genet*. 2022 Sep 22.

Carrick RT, te Riele ASJM, Gasperetti A, Bosman LP, Muller SA, Pendleton C, Tichnell C, Murray B, Yap SC, van den Berg M, Wilde A, Zeppenfeld K, Hays A, Zimmerman S, Tandri H, **Cadrin-Tourigny J**, van Tintelen P, Calkins H, James CA, Wu KC. Longitudinal Prediction of Ventricular Arrhythmic Risk in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 Nov;15(11):e011207

Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L S, Mohiddin SA, Mazzanti A, Shenoy C, Cavallari UA, Imazio M, Aquaro GD, Olivotto I, Pedrotti P, Sekhri N, Van de Heyning CM, Broeckx G, Peretto G, Guttman O, Dellegrottaglie S, Scatteia A, Gentile P, Merlo M, Goldberg RI, Reventovich A, Sciamanna C, Klaassen S, Poller W, Trankle CR, Keren AA, Horowitz Cederboim S, **Cadrin-Tourigny J**, Tadros R, Annoni GA, Bonoldi E, Toquet C, Marteau L, Vincent V, Trochu JN, Kissopoulou A, Grosu A, Kukavica D, Trancuccio A, Gil C, Tini G, Pedrazzini M, Torchio M, Sinagra G, Gimeno JR, Bernasconi D, Valsecchi MG, Klingel K, Adler ED, Camici PG, Cooper LT, Acute myocarditis associated with desmosomal gene variants. *JACC Heart Fail*. 2022 Oct;10(10):714-727

Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, Frederiksen TC, Weidmann ZM, Di Marco A, Roberts JD, MacIntyre C, Seifer C, Delinière A, Alqarawi W, Kukavica D, Minois D, Trancuccio A, Arnaud M, Targetti M, Martino A, Oliviero G, Pipilas DC, Carbucicchio C, Compagnucci P, Dello Russo A, Olivotto I, Calò L, Lubitz SA, Cutler MJ, Chevalier P, Arbelo E, Priori S, Healey JS, Calkins H, Casella M, Jensen HK, Tondo C, Tadros R, James CA, Krahn AD, **Cadrin-Tourigny J (corresponding)**. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 43 (32): 3041–3052

Yee L, Han H-C, Davies B, Pearman C, Laksman Z, Roberts J, Steinberg C, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Simpson C, Gardner M, MacIntyre C, Arbour L, Leather R, Fournier F, Green M, Kimber S, Angaran P, Sanatani S, Joza J, Khan H, Healey J, Atallah J, Seifer C, Krahn A. Sex-Differences and Utility of Treadmill Testing in Long-QT Syndrome. Accepted in *J Heart Rhythm Assoc*, June 2022.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP,

Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2022 Apr 20;ehac180. Erratum in *Eur Heart J.* 2022 Jul 21;43(28):2712.

Cadrin-Tourigny J, Tadros R. Predicting sudden cardiac death in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2022 Apr;38(4):479-490.

Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; **PACIFIC-AF Investigators*** Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022 Apr 9;399(10333):1383-1390.

Grondin S, Davies B, **Cadrin-Tourigny J**, Steinberg C, Cheung CC, Jorda P, Healey JS, Green MS, Sanatani S, Alqarawi W, Angaran P, Arbour L, Antiperovitch P, Khan H, Leather R, Guerra PG, Rivard L, Simpson CS, Gardner M, MacIntyre C, Seifer C, Fournier A, Joza J, Gollob M, Lettre G, Talajic M, Laksman ZW, Roberts JD, Krahn AD, Tadros R. Importance of genetic testing in unexplained cardiac arrest. *Eur Heart J.* 2022 Mar 30:ehac145 (online ahead of print).

Gasperetti A, Cappelletto C, Carrick R, Targetti M, Crystal C, Martino A, Murray B, Compagnucci P, Stolfo D, Bisson J, Gilotra N, Carbucicchio C, Olivotto I, Tandri H, Dello Russo A, **Cadrin-Tourigny J**, Calò L, Tondo C, Sinagra G, James CA, Casella M, Calkins H. Association of Premature Ventricular Contraction Burden on Serial Holter Monitoring and Arrhythmic Risk in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2022 Apr 1;7(4):378-385.

Krahn A, Wilde A, Calkins H, La Gerche A, **Cadrin-Tourigny J**, Roberts J, Han HC. Review: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022 Apr;8(4):533-553.

Comber DA, Davies B, Roberts JD, Tadros R, Green MS, Healey JS, Simpson CS, Sanatani S, Steinberg C, MacIntyre C, Angaran P, Duff H, Hamilton R, Arbour L, Leather R, Seifer C, Fournier A, Atallah J, Kimber S, Makanjee B, Alqarawi W, **Cadrin-Tourigny J**, Joza J, Gibbs K, Robb L, Zahavich L, Gardner M, Talajic M, Virani A, Krahn AD, Lehman A, Laksman ZWM. Return of Results Policies for Genomic Research: Current Practices and the Hearts in Rhythm Organization (HiRO) Approach, *Can J Cardiol.* 2022 Apr;38(4):526-535.

Bosman LP, Wang W, Lie, OH, van Lint FHM, Rootwelt-Norberg C, Murray BA, Tichnell C, **Cadrin-Tourigny J**, van Tintelen P, Asselbergs FW, Calkins H, Te Riele A, Haugaa KH, James CA, Integrating Exercise into Personalized Ventricular Arrhythmia Risk Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022 Feb;15(2):e101221.

Bosman, LP, Nielsen Gerlach CL, **Cadrin-Tourigny J**, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, Bourfiss M, van der Heijden JF Yap SC, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Wilde AMM, Asselbergs FW, Tandri H, Calkins H, van Tintelen JP, James CA, Te Riele A. Comparing clinical performance of current Implantable Cardioverter Defibrillator implantation recommendations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Europace.* 2022 Feb 2;24(2):296-305.

Jordà P, Robillard J, Gregoire J, Giraldeau G, **Cadrin-Tourigny J.** Arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as an inflammatory cardiomyopathy: The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission

tomography scan. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul 20;22(8):e126. Erratum in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul 20;22(8):e136.

Cadrin-Tourigny J (corresponding), Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jonbloed JDH, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. Sudden cardiac death prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): A multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Jan;14(1):e008509.

Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Macle L, Verma A; **EARLY-AF Investigators***. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):305-315.

James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, Pilichou K, Domingo AM, Murray B, **Cadrin-Tourigny J**, Lekanane Deprez R, Celeghin R, Protonotarios A, Asatryan B, Brown E, Jordan E, McGlaughon J, Thaxton C, Kurtz L, van Tintelen JP. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e003273.

Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, Kelu Bisabu K, Walsh R, Hoorntje ET, Te Rijdt WP, Buchan RJ, van Velzen HG, van Slegtenhorst MA, Vermeulen JM, Offerhaus JA, Bai W, de Marvao A, Lahrouchi N, Beekman L, Karper JC, Veldink JH, Kayvanpour E, Pantazis A, Baksi AJ, Whiffin N, Mazarotto F, Sloane G, Suzuki H, Schneider-Luftman D, Elliott P, Richard P, Ader F, Villard E, Lichtner P, Meitinger T, Tanck MWT, van Tintelen JP, Thain A, McCarty D, Hegele RA, Roberts JD, Amyot J, Dubé MP, **Cadrin-Tourigny J**, Giraldeau G, L'Allier PL, Garceau P, Tardif JC, Boekholdt SM, Lumbers RT, Asselbergs FW, Barton PJR, Cook SA, Prasad SK, O'Regan DP, van der Velden J, Verweij KJH, Talajic M, Lettre G, Pinto YM, Meder B, Charron P, de Boer RA, Christiaans I, Michels M, Wilde AAM, Watkins H, Matthews PM, Ware JS, Bezzina CR. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet*. 2021 Feb;53(2):128-134

Davies B, Roberts JD, Tadros R, Green MS, Healey JS, Simpson CS, Sanatani S, Steinberg C, MacIntyre C, Angaran P, Duff H, Hamilton R, Arbour L, Leather R, Seifer C, Fournier A, Atallah J, Kimber S, Makanjee B, Alqarawi W, **Cadrin-Tourigny J**, Joza J, McKinney J, Clarke S, Laksman ZWM, Gibbs K, Vuksanovic V, Gardner M, Talajic M, Krahn AD. The Hearts in Rhythm Organization: A Canadian National Cardiogenetics Network. *CJC Open*. 2020 May 29;2(6):652-662.

Kelu Bisabu K, Zhao J, Mokrane AE, Segura É, Marsolais M, Grondin S, Naas E, Gagnon J, **Cadrin-Tourigny J**, Aguilar M, Mongeon FP, Talajic M, Parent L, Tadros R. Novel Gain-of-Function Variant in CACNA1C Associated With Timothy Syndrome, Multiple Accessory Pathways, and Noncompaction Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2020 Dec;13(6):e003123.

Samuel M, Khairy P, Mongeon FP, Andrade JG, Gomes S, Galvan Z, Weerasooriya R, Novak P, Nault I, Arentz T, Deisenhofer I, Veenhuyzen GD, Jaïs P, Parkash R, Verma A, Menon S, Puererfellner H, Scavée C, Talajic M, Guerra PG, Rivard L, Dubuc M, Dyrda K, Thibault B, Mondesert B, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Aguilar M, Tardif JC, Levesque S, Roy D, Nattel S, Macle L. Pulmonary Vein Stenosis After Atrial Fibrillation Ablation: Insights From the ADVICE Trial. *Can J Cardiol*. 2020 Dec;36(12):1965-1974.

Bosman LP, **Cadrin-Tourigny J**, James CA, Te Riele ASJM. Keeping balance: Author's reply. *Europace*. 2021 Jan 27;23(1):157-158.

Groncin S, Wazirian AC, Jorda P, Terrone DG, Gagnon J, Robb L, Amyot J, Rivard L, Page S, Talajic M, **Cadrin-Tourigny J**, Tadros R. Missense variants in the spectrin repeat domain of DSP are associated with arrhythmogenic cardiomyopathy: A family report and systematic review. *Am J Med Genet A*. 2020 Oct;182(10):2359-2368.

Khairy TF, Lupien MA, Nava S, Valdez Baez F, Solares Ovalle F, Linarez Ochoa NE, Sosa Mendoza G, Carrasco CA, Cartier R, Roy D, Talajic M, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Rivard L, Dyrda K, Mondésert B, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Khairy P. Infections Associated with Resterilized Pacemakers and Defibrillators. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1823-1831.

Ng K, Titus EW, Lieve KV, Roston TM, Mazzanti A, Deiter FH, Denjoy I, Ingles J, Till J, Robyns T, Connors SP, Steinberg C, Abrams D, Pang B, Scheinman MM, Bos M, Duffett SA, van der Werf C, Maltret A, Green MS, Rutberg J, Balaji S, **Cadrin-Tourigny J**, Orland KM, Knight LM, Brateng C, Wu J, Tang AS, Skanes AC, Manlucu J, Healey JS, January CT, Krahn AD, Collins KK, Maginot KR, Fischbach P, Etheridge SP, Eckhardt LL, Hamilton RM, Ackerman MJ, Nogueira FRI, Semsarian C, Jura N, Leenhardt A, Gollob MH, Priori SG, Sanatani S, Wilde AAM, Deo RC, Roberts JD An International Multi-Center Evaluation of Inheritance Patterns, Arrhythmic Risks, and Underlying Mechanisms of CASQ2-Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2020 Sep 8;142(10):932-947.

Bosman,LP*, **Cadrin-Tourigny J** (*denotes shared first), Bourfiss M, Ghasabeh MA, Sharma A, Tichnell C, Roudijk RW, Murray B, Tandri H, Khairy P, Kamel IR, Zimmerman SL, Reitsma JB, Asselbergs FW, van Tintelen JP, van der Heijden JF, Hauer RNW, Hugh Calkins H James CA te Riele ASJM. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy by 2010 Task force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation. *Europace*. 2020 May 1;22(5):787-796.

Wang W, Tichnell C, Murray BA, Agafonova J, **Cadrin-Tourigny J**, Chelko S, Tandri H, Calkins H, James CA. Exercise restriction is protective for genotype-positive family members of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients. *Europace*. 2020 Aug 1;22(8):1270-1278.

Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutiyifa V, Shoemaker MB, Johnsrude CL, Aiba T, Marcondes L, Baban A, Udupa S, Dechert B, Fischbach P, Knight LM, Vittinghoff E, Kukavica D, Stallmeyer B, Giudicessi JR, Spazzolini C, Shimamoto K, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Duff HJ, Simpson CS, Roston TM, Wijeyeratne YD, El Hajjaji I, Yousif MD, Gula LJ, Leong-Sit P, Chavali N, Landstrom AP, Marcus GM, Dittmann S, Wilde AAM, Behr ER, Tfelt-Hansen J, Scheinman MM, Perez MV, Kaski JP, Gow RM, Drago F, Aziz PF, Abrams DJ, Gollob MH, Skinner JR, Shimizu W, Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ. An International Multi-Center Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. *Circulation*. 2020 Feb 11;141(6):429-439.

Ortmans S, Daval C, Aguilar M, Compagno P, **Cadrin-Tourigny J**, Dyrda K, Rivard L, Tadros R. Pharmacotherapy in inherited and acquired ventricular arrhythmia in structurally normal adult hearts. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Dec;20(17):2101-2114.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Tadros R, Talajic M, Rivard L, James CA, Khairy P. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 Sep;17(9):645-651.

Rivard L, Khairy P, Talajic M, Tardif JC, Nattel S, Bherer L, Black S, Healey J, Lanthier S, Andrade J, Massoud F, Nault I, Guertin MC, Dorian P, Kouz S, Essebag V, Ellenbogen KA, Wyse G, Racine N, Macle L, Mondesert B, Dyrda K, Tadros R, Guerra P, Thibault B, **Cadrin-Tourigny J**, Dubuc M, Roux JF, Mayrand H, Greiss I, Roy D. Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in Atrial Fibrillation (BRAIN-AF): Methods and Designs. *Can J Cardiol.* 2019 Aug;35(8): 1069-1077.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A New prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019 Jun 14;40(23):1850-1858. **This article has been retracted and republished.** Please see: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac180>

Thibault B, Mondesert B, **Cadrin-Tourigny J**, Dubuc M, Macle L, Khairy P. Benefits of Multisite/Multipoint Pacing to Improve Cardiac Resynchronization Therapy Response. *Card Electrophysiol Clin*, 2019 Mar. 11(1) 99-114.

Orgeron GM, Bhonsale A, Migliore F, James CA, Tichnell C, Murray B, Bertaglia EP, **Cadrin-Tourigny J**, De Franceschi P, Crosson J, Tandri H, Corrado D, Calkins H. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: a Transatlantic Experience. *J Am Heart Assoc.* 2018 Nov 6;7(21):e008782.

Gourraud JB, Khairy P, Abadir S, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Dyrda K, Mondesert B, Dubuc M, Guerra PG, Thibault B, Roy D, Talajic M, Rivard L. Atrial Fibrillation in Young Patients. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2018 Jul;16(7):489-500.

Wang W, **Cadrin-Tourigny J**, Bhonsale A, Tichnell C, Murray BA, James CA Tandri H, Calkins H. Arrhythmic Outcomes of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Patients Without Implantable Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Oct;29(10):1396-1402.

Wang W, Orgeron G, Tichnell C, Murry B, Crosson J, Monfredi O, **Cadrin-Tourigny J**, Tandri H, Calkins H, James CA. Impact of exercise restriction on arrhythmic risk among patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 16;7(12):e008843.

Bosman LP, Sammani A, James CA, **Cadrin-Tourigny J**, Calkins H, van Tintelen JP, Hauer RNW, Asselbergs FW, Te Riele ASJM. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* Jul;15(7):1097-1107.

Roberts JD, Krahn AD, Ackerman MJ, Rohatgi RK, Moss AJ, Nazer B, Tadros R, Gerull B, Sanatani S, Wijeyeratne YD, Baruteau AE, Muir AR, Pang B, **Cadrin-Tourigny J**, Talajic M, Rivard L, Tester DJ, Liu T, Whitman IR, Wojciak J, Conacher S, Gula LJ, Leong-Sit P, Manlucu J, Green MS, Hamilton R, Healey JS, Lopes CM, Behr ER, Wilde AA, Gollob MH, Scheinman MM. Loss-of-Function KCNE2 Variants: True Monogenic Culprits of Long-QT Syndrome or Proarrhythmic Variants Requiring Secondary Provocation? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug;10(8):e005282.

Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Khairy P. Reply: Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017 Jun;5(6):467.

Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Khairy P. Reply: Observational Versus Randomized: Sliding Toward Nonevidence-Based Medicine. *JACC Heart Fail.* 2017 May;5(5):396-397.

Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Khairy P. Amiodarone and Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017 Apr;5(4):312-313.

Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondesert B, Dyrda K, Rivard L, Andrade J, Macle L, Guerra PG, Thibault B, Dubuc M, Khairy P. Decreased Mortality with Beta-Blockers in Patients with Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: an AF-CHF Substudy *JACC Heart Fail.* 2017 Feb;5(2):99-106.

Rivard L, Roux A, Nault I, Champagne J, Roux JF, Tadros, R, Talajic M, **Cadrin-Tourigny J**, Shohoudi A, Mondesert B, Roy D, Macle L, Andrade J, Dyrda K, Dubuc M, Guerra PG, Sarrazin JF, Thibault B, Khairy P. Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in a Quebec Cohort with Brugada Syndrome. *Can J Cardiol.* 2016 Nov;32(11):1355.e1-1355.e7.

Andrade JG, Roy D, Wyse DG, Tardif JC, Talajic M, Leduc H, **Cadrin-Tourigny J**, Shohoudi A, Dubuc M, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Dyrda K, Macle L, Khairy P. Heart rate and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A combined AFFIRM and AF-CHF substudy. *Heart Rhythm.* 2016 Jan;13(1):54-61.

Andrade J, Roy D, Wyse DG, Dorian P, Talajic M, Leduc H, Shohoudi A, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Guerra P, Thibault B, Rivard L, Dubuc M, Khairy P. ECG Predictors of Cardiovascular Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: a Combined AFFIRM and AF-CHF Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Apr;27(4):404-413.

Cadrin-Tourigny J, Tadros R, Talajic M, Rivard L, Abadir S, Khairy P. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Jun;13(6):653-664.

Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Abadir S, Rivard L, Nattel S, Talajic M, Khairy P Pharmacotherapy for Inherited Arrhythmia Syndromes: Mechanistic Basis, Clinical Trial Evidence, and Practical Application. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(7):769-782.

Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, Leduc H, Wyse DG, **Cadrin-Tourigny J**, Shohoudi A, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Talajic M, Khairy P. Blood Pressure and Atrial Fibrillation: a Combined Affirm and AF-CHF Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 May;26(5):509-514.

Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Blondeau L, Levesque S, Talajic M, Andrade J, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Efficacy of Amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Dec;25(12):1306-1313.

Tremblay-Gravel M, Khairy P, Roy D, Leduc H, Wyse DG, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Ahmed A, Talajic M, Guertin MC, White M. Systolic Blood Pressure and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure: Insights from the AFFIRM and AF CHF Studies. *Eur J Heart Fail.* 2014 Nov;16(11):1168-1174.

Cadrin-Tourigny J, Dong L, Maehara A, Schampaert E, Génereux P. Bioresorbable Vascular Scaffold Use in a Case of In-stent Restenosis. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Jul;103(1):e11-4.

Cadrin-Tourigny J, Fournier A, Khairy P, Vobecky SJ. Atrial Resynchronization Following Heart Transplantation in Childhood. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 May;21(5):577-580.

Cadrin-Tourigny J, Fournier A, Andelfinger G, Khairy P. Severe left ventricular dysfunction in infants with ventricular preexcitation. *Heart Rhythm.* 2008 Sep;5(9):1320-1322.

Luong ML, Filion C, Labbé AC, Roy J, Pépin J, **Cadrin-Tourigny J**, Carignan S, Sheppard DC, Laverdière M. Clinical utility and prognostic value of bronchoalveolar lavage galactomannan in patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Oct;68(2):132-139.

Labbé AC et al. Clostridium difficile infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Sep;52(9):3180-7. (mention in « acknowledgements » section)

3) Publications de recherche ou d'érudition dans des revues sans Comités de pairs.

Cadrin Tourigny J et Jamali P. Palpitations : Quand le cœur s'emballe. *Le médecin du Québec*, Février 2020

Cadrin-Tourigny, J. (2013) L'amiodarone en fibrillation auriculaire chez les patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère : une étude combinée de AFFIRM et AF-CHF. Université de Montréal, Montréal (Mémoire de maîtrise) Université de Montréal, Montreal.

Tournoux, F, **Cadrin-Tourigny J**, Ramsay I, Ethier A Scherrer-Crosbie M. Recommandations pour l'évaluation de la sévérité des insuffisances des valves natives en échocardiographie Doppler bidimensionnelle. **French translation of Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography.** Zoghbi WA et al, Journal of the American Society of Echocardiography – July 2003 (Vol. 16, Issue 7, Pages 777-802). [www.asecho.org/clinical information/guidelines-standards/translations](http://www.asecho.org/clinical_information/guidelines-standards/translations)

4) Abrégés publiés.

Gasperetti A, Carrick R, Tundo F, Compagnucci P, Bosman LP, Tichnell C, Murray BA, Tandri H, Tadros R, Rivard L, van der Bergh P, Zeppenfeld K, Wilde AAM, Carbucicchio C, Dello Russo A, Casella M, Svensson A, Brunckhorst CB, van Tintelen P, Platonov PG, Haugaa KH, Furu F, Te Riele A, Khairy P, Tondo C, Calkins H, James CA, Saguner A, **Cadrin-Tourigny J.** Programmed ventricular stimulation as an additional primary prevention risk stratification tool in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational study. *Heart Rhythm.* 2022;19(5S):S48-S49.

Carrick RT, Te Riele A, Gasperetti A, Bosman LP, **Cadrin-Tourigny J**, Tundo F, Pendleton K, Tichnell C, van den Berg NP, van der Heijden JF, van Tintelen P, Wilde AAM, Yap SC, Zeppenfeld K, Calkins H, James CA, Wu KC. Longitudinal prediction of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2022;19(5S):S27-S28.

Noel A, Rémillard W, Samuel M, Ben Ali W, Khairy P, Macle L, Mondesert B, Dyrda K, Tadros R, Guerra P, Thibault B, **Cadrin-Tourigny J**, Aguilar M, Dubuc M, Raymond-Paquin A, Asgar A, Ibrahim R, Dorval

JF, Durrleman N, Ibrahim M, Roy D, Rivard L. Predictors for temporary pacemaker use in patients with new left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation. *Heart Rhythm.* 2022;19(5S):S237-S238.

Bosman LP, Wang W, Lie ØH, van Lint FHM, Rootwelt-Norberg C, Tichnell C, Murray BA, **Cadrin-Tourigny J**, van Tintelen P, Asselbergs FW, Calkins H, Te Riele A, Haugaa KH, James CA. Integrating exercise into personalized ventricular arrhythmia risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2021;18(8S):S256.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AMM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko SP, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A New Prediction Model for Sudden Cardiac (SCD) in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC). *Heart Rhythm.* 2020;17(5S):S112.

Bosman LP, **Cadrin-Tourigny J**, Bourfiss M, Ghasebeh MA, Sharma A, Tichnell C, Roudijk RW, Murray BA, Tandri H, Kamel IR, Simmerman SL, Reitsma JB, asselbergs FW, van Tintelen P, van der Heijden JF, Hauer RNW, Calkins H, James CA, Te Riele ASJM. Clinical validation of the 2010 task force criteria for ARVC; Simplification improves diagnostic accuracy. *Heart Rhythm.* 2019;16(5S):S301.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Bourfiss M, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Lie ØH, Saguner A, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray BA, Seppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson J, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele A, James CA. Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): A transatlantic multinational collaboration. *Heart Rhythm.* 2019;16(5S):S302-S303.

Khairy TF, Lupien MA, Nava S, Valdez Baez F, Solares Ovalle F, Linarez Ochoa NE, Sosa Mendoza G, Carrasco CA, Cartier R, Roy D, Talajic M, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Rivard L, Dyrda K, Mondesert B, Tadros R, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Khairy P. Infections Associated with Resterilized Pacemakers and Defibrillators in Low- and Middle-Income Countries: A Multicenter Comparative Study. American Heart Association Meeting 2018, *Circulation.* 2018;138:A10641.

Wang W, Tichnell C, Murray BA, Agafonova J, **Cadrin-Tourigny J**, Monfredi O, Crosson J, Tandri H, Calkins H, James CA. Exercise restriction is protective in genotype positive family members of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients. American Heart Association Meeting 2018, *Circulation.* 2018;138:A10731.

Rivard L, Asgar A, Rémillard W, Tadros R, Dubuc M, Guerra PG, Ibrahim R, **Cadrin-Tourigny J**, Mondesert B, Macle L, Roy D, Talajic M, Dyrda K, Thibault B, Bonan R, Dorval JF, Cartier R, Khairy P. Low rate of sudden cardiac death following new onset of a wide left bundle branch block after TAVI implantation managed by an electrophysiological strategy. American Heart Association Meeting 2018, *Circulation.* 2018;138:A14118.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Bourfiss M, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Nozza A, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Talajic M, Krahn AD, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. Individualized Arrhythmic

Risk Prediction in a Primary Prevention Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVD/C) Population: a Transatlantic Multinational Collaboration. Heart Rhythm Society Meeting, Boston, 2018, *Heart Rhythm*. 2018;15(5S):S29-S30

Wang W, **Cadrin-Tourigny J**, Bhonsale A, Tichnell C, Murray BA, James CA Tandri H, Calkins H Arrhythmic Course Of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Patients Without Implantable Defibrillators. Heart Rhythm Society Meeting, Boston, 2018, *Heart Rhythm*. 2018;15(5S):S16

Bosman LP, **Cadrin-Tourigny J**, Wang W, Bourfiss M, Murray BA, Tichnell C, Zeppenfeld K, Wilde AAM, Van Den Berg MP, Asselbergs FW, Tandri H, van Tintelen JP, Calkins H, Hauer RNW, James CA, Te Riele ASJM. Clinical Performance of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Heart Rhythm Society Meeting, Boston, 2018, *Heart Rhythm*. 2018;15(5S):S120-S121.

Ying W, James CA, Murray B, Brown EE, Amat N, Griffin JM, Tichnell C, **Cadrin-Tourigny J**, Calkins H, Judge DP. Comparison of Clinical Outcomes in Lamin A/C-Associated Cardiomyopathy and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. **Poster presentation**, American Heart Association Meeting, Anaheim 2017, *Circulation*. 2017;136:A15605.

Rivard L, Roux A, Nault I, Champagne J, Roux JF, Talajic M, Tadros, R, **Cadrin-Tourigny J**, Shouhoudi A, Mondesert B, Roy D, Macle L, Andrade J, Dyrda K, Dubuc M, Guerra PG, Sarrazin JF, Thibault B, Khairy P. Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in a Quebec Cohort with Brugada Syndrome. American Heart Association congress, 2015, *Circulation*. 2015;132:A17352.

Ascoeta MS, Casteigt B, Palazzolo J, Venier S, **Cadrin-tourigny J**, Thibault B, Macle L, Dubuc M, Khairy P, Rivard L, Roy D, Talajic M, Dyrda, K, Guerra P, Andrade J, Mondesert B. Prolonged temporary pacing with bipolar active fixation pacemaker leads: insights from the Montréal Heart Institute experience. Canadian Cardiovascular Society congress, 2015, *Can J Cardiol*. 2015;31(10S):S260.

Tremblay-Gravel M, Khairy P, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Ahmed A, **Cadrin- Tourigny J**, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Talajic M, White M. Blood Pressure Levels Modulate Mortality In Patients With Atrial Fibrillation And Heart Failure With Depressed But Not In Patients With Preserved Ejection Fraction. Canadian Cardiovascular Society congress, 2013, *Can J Cardiol*. 2013;29(10S):S198.

White M, Tremblay-Gravel M, Khairy P, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Ahmed A, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Talajic M. Blood Pressure Levels Modulate Mortality in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure with Depressed but Not in Patients with Preserved Ejection Fraction. American College of Cardiology congress, 2013, *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10S):E734.

White M, Tremblay-Gravel M, Roy D, Leduc H, Wyse DG, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Talajic M, Khairy P. Blood Pressure and Atrial Fibrillation: A Combined Atrial Fibrillation-Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Analysis. American College of Cardiology congress, 2013, *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10S):E367.

Andrade J, Roy D, Wyse DG, Tardif JC, Talajic M, Leduc H, **Cadrin-Tourigny J**, Dubuc M, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Macle L, Khairy P. Baseline heart rate and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation : a combined AFFIRM and AF-CHF analysis. Canadian Cardiovascular Society congress, 2012, *Can J Cardiol*. 2012;28(5S):S271-S272..

Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, Leduc H, Wyse D, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Talajic M. Blood pressure and atrial fibrillation : a combined AF-CHF and AFFIRM analysis. Canadian Cardiovascular Society congress, 2012, *Can J Cardiol.* 2012;28(5S):S290.

Andrade J, Roy D, Wyse DG, Tardif JC, Dorian P, Talajic M, Leduc H, **Cadrin-Tourigny J**, Macle L, Thibault B, Guerra P, Rivard L, Dubuc M, Khairy P. ECG predictors of adverse outcomes in patients with atrial fibrillation : A combined AFFIRM and AF-CHF sub-study. Canadian Cardiovascular Society congress, 2012, *Can J Cardiol.* 2012;28(5S):S108-S109.

Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Levesque S, Talajic M, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a combined AFFIRM and AF-CHF analysis. Heart rhythm society annual meeting, 2011, *Heart Rhythm.* 2011;8(5S):S84.

Section VI- Contribution au fonctionnement de l'institution¹.

- Activités au sein d'organismes ou d'entités de l'institution.

2020- Comité de Cours, Cours MMD2229 Cœur et circulation
Université de Montréal

- Responsabilités administratives au sein de l'Institution.

2019- Responsable de la réunion bimensuelle de la clinique de génétique

2014-2016 Membre du comité d'évaluation médicale, dentaire et pharmaceutique (CÉMDP)
Institut de cardiologie de Montréal

2014-2015 Membre du comité d'éthique clinique
Institut de cardiologie de Montréal

¹ L'institution est entendue au sens large: Université, Syndicat, Faculté, Département universitaire, Hôpital, Centre affilié, Centre de recherche.

Section VII- Rayonnement.

- Colloques, congrès, événements scientifiques ou professionnels, conférences, etc.:

Organisation de Congrès

- 2020-2021 Membre du comité scientifique et du comité d'organisation, Congrès annuel de la Hearts in Rhythm Organization (HIRO) (congrès prévu initialement en 2020, remis en 2021 en raison de la pandémie de COVID-19)
- 07/2019 Présidente du comité scientifique/organisatrice du congrès annuel d'électrophysiologie du Québec (congrès de 2 jours, Mont Tremblant, regroupant tous les électrophysiologistes et *fellows* d'électrophysiologie de la province (6 hôpitaux, 4 facultés de médecine)
- 06/2015-07/2018 Présidente du comité scientifique/organisatrice du congrès annuel des *fellows* d'électrophysiologie du Québec (congrès de 2 jours, Mont-Tremblant, regroupant tous les moniteurs cliniques d'électrophysiologie du Québec (6 hôpitaux, 4 facultés de médecine) ainsi qu'une douzaine d'électrophysiologistes présentateurs)
- 2011-2014 : Organisatrice de la Journée annuelle des actualités vasculaire, Société des sciences vasculaires du Québec
- 2011-2015 : Organisatrice de la Journée annuelle des actualités vasculaire, Société des sciences vasculaires du Québec
- 2011-2015 : Responsable du concours annuel de présentation d'affiches, congrès annuel de la société des sciences vasculaires du Québec

Modération

- 2022 Congrès du Heart Rhythm Society, San Francisco, Avril 2022
- 2021 Congrès du Heart Rhythm Society, Boston, Juillet 2021
- 2021 Congrès Heart in Rhythm Organisation (virtuel), Juin 2021
- 2011-2014 : Congrès annuel de la Société des sciences vasculaires du Québec
- 2015-2018 : Congrès annuel des *fellows* d'électrophysiologie du Québec
- 2019 : Congrès annuel d'électrophysiologie du Québec

Conférencier invité

Cadrin-Tourigny, J Arrhythmogenic Cardiomyopathy Risk Calculators and Beyond, European Cardiac Arrhythmia Society, 2023

Cadrin-Tourigny, J, ARVC risk calculator: does it predict SCD? *European Heart Rhythm Association*, 2023

Cadrin-Tourigny, J, Use of defibrillators in lamin cardiomyopathy, *J Heart Rhythm Society meeting*, 2023

Cadrin-Tourigny J, What's New in Risk Stratification in ARVC? - EP Studies? Risk Calculators? Virtual EP connect, section Session XXXIX, 2022

Cadrin-Tourigny J, The ARVC risk calculator: derivation and validation. *Stanford Center for Inherited Cardiovascular Disease's Seminar Series*, 2022

Cadrin-Tourigny J, Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Cardiomyopathy, 5th *Zurich International Symposium on Arrhythmogenic Cardiomyopathies*, 2022

Cadrin-Tourigny J, Refining the grey zone in Preventing Sudden Cardiac Death, *Perspectives in Clinical Cardiology series, Canadian Society of Cardiology*, 2022

Cadrin-Tourigny J, Genotype-First Arrhythmia Risk Prediction for Arrhythmogenic Cardiomyopathy (ACM) - What Have We Achieved and Where Are We Going? *Invited session chair, Heart Rhythm society annual conference*, 2022

Cadrin-Tourigny J, Prediction models in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, XXVIII *Conference of the Association of Non-invasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society KASPROWISKO 2022*

Cadrin-Tourigny J, Flecainide for ARVC, is it ready for prime time, *Hearts in Rhythm Conference 2022*

Cadrin-Tourigny J, Exercice et arythmie, *Réunions du service de cardiologie, Hôpital Maisonneuve Rosemont et Cité de la santé de Laval*, 2022

Cadrin-Tourigny J, My patient with long QT needs an antidepressant: what's safe and how do we monitor? *American Heart Association scientific sessions*, 2021

Cadrin-Tourigny J, Risk stratification in ARVC - new tools and ongoing external validation process *Trolleholm Cardiogenetic Symposium 2021*

Cadrin-Tourigny J, Arrhythmogenic cardiomyopathies: beyond the RV, *Montreal Heart Institute annual arrhythmia day*, 2021

Cadrin-Tourigny J, When and how to use risk calculators in ARVC and laminopathies? *European Society of Cardiology annual meeting*, 2021

Cadrin-Tourigny J, Autonomic modulation in Long QT syndrome, *Invited session chair, Heart Rhythm Society annual meeting*, 2021

Cadrin-Tourigny J, CHRS Cardiogenetics workshop: Challenging clinical cases for the cardiologist, *Canadian Cardiovascular Congress*, 2021

Cadrin-Tourigny J, Electrocardiograms In inherited cardiomyopathies and arrhythmia syndromes, *Canadian Cardiovascular Congress*, 2021

Cadrin-Tourigny J, Arrhythmogenic Right ventricular cardiomyopathy, *Quebec Association of Cardiologists*. 2021

Cadrin-Tourigny J, Update in cardiogenetics, *Post-Heart Rhythm Society meeting* 2021

Cadrin-Tourigny J, Update in arrhythmia, *Post-American College of Cardiology, meeting* 2021

Cadrin-Tourigny J, Genetics of cardiovascular diseases, *Cardiovascular Update Congress 2021*

Cadriu-Tourigny J, Debate, Exercise participation in inherited cardiomyopathies: to restrict or not, *Hearts in Rhythm annual congress, 2021*

Cadriu-Tourigny, J, Defibrillators in ARVC: Why we use them and how they work, *Johns Hopkins annual ARVC seminar, 2021*

Cadriu Tourigny, J, Putting genetic testing into practice: focus on returning clinical and research results to patients and families, *Congrès annuel de la Société cardiovasculaire Canadienne, 2020*

Cadriu Tourigny, J, Maladies cardiaques génétiques et insuffisance cardiaque, *Société Québécoise d'Insuffisance cardiaque, 2019*

Cadriu Tourigny, J, Debate: Late gadolinium enhancement for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Conférence annuelle d'électrophysiologie du Québec. 2019*

Cadriu Tourigny, J, Pharmacotherapy of Brugada Syndrome (remplacement), *European Cardiac Arrhythmia Society, 2019*

Cadriu Tourigny, J, Atrial fibrillation and the autonomous nervous system (remplacement), *European Cardiac Arrhythmia Society, 2019*

Cadriu Tourigny, J, L'impact de la technologie dans le domaine de la santé, *Centre d'entreprenariat Polytechnique-Université de Montréal, 2019*

Cadriu Tourigny, J, Mise à jour en arythmie Clinique, *Conférence Post Heart Rhythm Society (HRS) meeting, 2019*

Cadriu Tourigny, J, Predicting ventricular arrhythmias in ARVC: The risk calculator. *Twentieth Anniversary Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Program International Symposium, Johns Hopkins Hospital, 2019*

Cadriu Tourigny, J, Cardiopathie arythmogénique, *Grand Rounds de Cardiologie, Hôpital du Sacré Cœur de Montréal, 2019*

Cadriu Tourigny, J, Mise à jour en arythmie et génétique, *Conférence Post-American Heart Association (AHA) 2018*

Cadriu Tourigny, J, Neuromuscular Diseases, Arrhythmic Considerations, *Montreal Heart Institute annual arrhythmia day, 2018*

Cadriu Tourigny, J, Cardiopathies arythmogènes: diagnostic et traitement. *Journée d'arythmie Franco-Caribéenne, Fort de France, 2017*

Cadriu Tourigny, J, Cardiopathie arythmogénique du ventricule droit: diagnostic et traitement, *Journée annuelle d'arythmie, Institut de cardiologie de Montréal, 2016*

Cadriu Tourigny, J, My Worst Arrhythmia Nightmare/Brugada Syndrome. *Canadian Cardiovascular Congress, 2016*

Présentations scientifiques à des Congrès

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Bourfiss M, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AMM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, te Riele ASJM, James CA. A New Prediction Model for Sudden Cardiac (SCD) in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) (virtual), Heart Rhythm Society 2020.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Bourfiss M, Wang W Tadros R Bhonsale A Nozza A, Fortier A H. Lie OL Saguner AM, Svensson A, Andorin A Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP Asselbergs FW Wilde AAM Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Zimmerman SL, Kamel IR Crosson JE, Chelko S Judge DP, Yap S-C, Van der Heijden JF, Tandri H, Jonbloed JDH, Guertin M-C, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, te Riele ASJM, James CA. Development of a Model for Individualized Arrhythmic Risk Prediction in a Primary Prevention Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVD/C) Population: a Transatlantic Multinational Collaboration. **Oral presentation**, Heart Rhythm Society Meeting, Boston, 2018,

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Bourfiss M, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Lie OH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AMM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, te Riele ASJM, James CA. Sudden cardiac death prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): A transatlantic multinational collaboration. **Oral Presentation**, European Cardiac Arrhythmia Society, 2019

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Bourfiss M, Wang W Tadros R Bhonsale A Nozza A, Fortier A H. Lie OL Saguner AM, Svensson A, Andorin A Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP Asselbergs FW Wilde AAM Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Zimmerman SL, Kamel IR Crosson JE, Chelko S Judge DP, Yap S-C, Van der Heijden JF, Tandri H, Jonbloed JDH, Guertin M-C, van Tintelen P, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, te Riele ASJM, James CA. A Model for Individualized Arrhythmic Risk Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVD/C) Population: a Transatlantic Multinational Collaboration. **Oral presentation**, Annual Northwestern Cardiovascular Young Investigators' Forum, 2018

Cadrin-Tourigny J, A constellation of arrhythmia, Arrhythmia Update conference, Whistler, 2015

Cadrin-Tourigny J, Une histoire étrange de Masses évanescences,^{9th} annual echocardiography symposium of Sacre Cœur Hospital, 2012

Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Levesque S, Talajic M, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Amiodarone for atrial fibrillation in patients with and without severe left ventricular dysfunction: a combined AFFIRM and AF-CHF analysis. **Oral presentation**, Heart rhythm society annual meeting, 2011.

Affiches

Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Levesque S, Talajic M, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Amiodarone for atrial fibrillation in patients with and without severe left ventricular dysfunction: a combined AFFIRM and AF-CHF analysis. **Poster presentation**, Club de Recherche Clinique du Québec (CRCQ) annual meeting, 2011.

Voir la liste des abrégés publiés Section V

- Expertise professionnelle hors de l'institution:

- 2021-2022 Membre du Panel des lignes directrices de la société cardiovasculaire canadienne «Fitness to drive and fly », section génétique cardiovasculaire.
- 2022- Éditeur invité: Cardiac Electrophysiology clinics, parution dédiée à «Inherited channelopathies and cardiomyopathies»
- 2020- Membre du comité de travail de cardiogénétique du Réseau Québécois de diagnostic moléculaire (RQDM)
- 2018-2020 : Membre du «ClinGen Initiative: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy working group» (National Institute of Health). Panel d'expert internationaux travaillant sur le lien de causalité gène-maladie dans la cardiopathie arythmogène du ventricule droit
- 2020- Co-organisatrice des réunion trimestrielle «Challenging case rounds» regroupant la communauté canadienne de cardiogénétique.
- 2020 Réviseur externe, Open Competition Domain Science – M-2020
Dutch research council/ Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO)

Réviseur externe pour les revues médicales suivantes :

- 2021- European Heart Journal
2018- Canadian journal of Cardiology
2020- Circulation
2021- JACC cardiovascular imaging
2020- American Journal of Cardiology
2020 Europace
2020 Journal of Electrocardiography
2017-2019 Expert Review of Cardiovascular Therapy

- Services à la collectivité:

- 2019 Ariane Lacoursière, Un outil pour mieux Traiter les sportifs, Journal La Presse,
Article dans la Presse suite à la publication de: A New prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy dans le European Heart Journal
- 2019-2021 Développement du calculateur de risque arythmique en cardiopathie arythmogène du ventricule droit pour les cliniciens «ARVCrisk.com» à partir des articles cités ci-haut (A New prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy et Sudden cardiac death prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): A multinational collaboration)
Page qui a été visitée plus de 20 000 fois

- Titres honorifiques, prix, distinctions: témoignages extérieurs reconnaissant votre expertise en enseignement, recherche ou autre aspect de la vie académique.

- 2019 Lucien Dreyfus Foundation award- Deuxième place
European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS) 2019
- 2018 Presentation award finalist
Northwestern Cardiovascular Young Investigator Forum
- 2018 «Young Investigator Award» 2018
Sudden Arrhythmia Death Syndrome Foundation (SADS)/Pediatric and congenital
Electrophysiology society (PACES)

Formulaires d'autorisation

Article 1

1/3/22, 4:49 PM

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/6525f0e4-c256-4167-92e5-d5fa2dca8df9>



This is a License Agreement between Julia Cadrin Tourigny ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.
All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	01-Jan-2022	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1170107-3	Publisher	OXFORD UNIVERSITY PRESS
ISSN	1532-2092	Portion	Chapter/article

LICENSED CONTENT

Publication Title	Europace	Publication Type	e-Journal
Article Title	Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation.	Start Page	787
		End Page	796
		Issue	5
		Volume	22
		URL	http://www.idealibrary.com/links/toc/eupc/
Author/Editor	European Society of Cardiology.		
Date	01/01/1999		
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	Oxford University Press - Journals		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Rights Requested	Main product
Page range(s)	787-796	Distribution	Worldwide
Total number of pages	10	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	CAD

NEW WORK DETAILS

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/6525f0e4-c256-4167-92e5-d5fa2dca8df9>

1/5

1/3/22, 4:49 PM

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/6525f0e4-c256-4167-92e5-d5fa2dca8df9>

Title	Cardiopathie arythmogène du ventricule droit: vers une meilleure identification des patients à risque d'arythmies ventriculaires	Institution name	Université de Montréal
		Expected presentation date	2022-01-15
Instructor name	Paul Khairy		

ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Julia Cadrin Tourigny
-------------------------------	-----	--	-----------------------

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation	Title of the article/chapter the portion is from	Diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by 2010 Task Force Criteria: clinical performance and simplified practical implementation.
Editor of portion(s)	Bosman, Cadrin-Tourigny, Bourfiss, Ghasabeh Sharma, Tichnell, Roudijk, Murray, Tandri, Khairy, Kamel, Zimmerman, Reitsma, Asselbergs van Tintelen, van der Heijden, Hauer, Calkins, James, Riele	Author of portion(s)	Bosman, Cadrin-Tourigny, Bourfiss, Ghasabeh Sharma, Tichnell, Roudijk, Murray, Tandri, Khairy, Kamel, Zimmerman, Reitsma, Asselbergs van Tintelen, van der Heijden, Hauer, Calkins, James, Riele
Volume of serial or monograph	22	Issue, if republishing an article from a serial	5
Page or page range of portion	787-796	Publication date of portion	2020-05-01

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.
2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rightsholder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/6525f0e4-c256-4167-92e5-d5fa2dca8df9>

2/5

3. Scope of License; Limitations and Obligations.

- 3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.
- 3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.
- 3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).
- 3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.
- 3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
- 3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.
5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.
6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.
7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.
8. Miscellaneous.
 - 8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.
 - 8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy>
 - 8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
 - 8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating

1/3/22, 4:49 PM

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/6525f0e4-c256-4167-92e5-d5fa2dca8df9>

procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

- 8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court. If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

Article 2

1/3/22, 4:50 PM

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/467751bb-1aff-4e51-99fe-cf7337cd07d5>



This is a License Agreement between Julia Cadrin Tourigny ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	01-Jan-2022	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1170107-4	Publisher	OXFORD UNIVERSITY PRESS
ISSN	1522-9645	Portion	Chapter/article

LICENSED CONTENT

Publication Title	European heart journal	Publication Type	e-Journal
Article Title	A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	Start Page	1850
		End Page	1858
		Issue	23
		Volume	40
Author/Editor	European Society of Cardiology.	URL	http://www.harcourt-international.com/journals
Date	01/01/1980		
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	Oxford University Press - Journals		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Rights Requested	Main product
Page range(s)	1850-1858	Distribution	Worldwide
Total number of pages	9	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	CAD

NEW WORK DETAILS

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/467751bb-1aff-4e51-99fe-cf7337cd07d5>

1/5

1/3/22, 4:50 PM

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/467751bb-1aff-4c51-99fe-cf7337cd07d5>

Title	Cardiopathie arythmogène du ventricule droit: vers une meilleure identification des patients à risque d'arythmies ventriculaires	Institution name	Université de Montréal
		Expected presentation date	2022-01-15
Instructor name	Paul Khairy		

ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Julia Cadrin Tourigny
-------------------------------	-----	--	-----------------------

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Title of the article/chapter the portion is from	A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.
Editor of portion(s)	Julia Cadrin Tourigny	Author of portion(s)	Cadrin-Tourigny Bosman Nozza Wang Tadros Bhonsale Lie Saguner Svensson Tichnell Murray Zeppenfeld Wilde Krahn Zimmerman Kamel Crosson Judge Yap Van der Heijden Tandri Jongbloed Guertin van Tintelen Platonov Duru Haugaa Khairy Hauer Calkins Riele James
Volume of serial or monograph	40		
Page or page range of portion	1850-1858		
		Issue, if republishing an article from a serial	23
		Publication date of portion	2019-06-14

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.
2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rightsholder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and

conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.

3. Scope of License; Limitations and Obligations.

- 3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.
- 3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.
- 3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).
- 3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.
- 3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
- 3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.
5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.
6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.
7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.
8. Miscellaneous.
 - 8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.
 - 8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy>
 - 8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
 - 8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing

1/3/22, 4:50 PM

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/38931ac4-2201-49fd-b2f3-d0970c7270fa/467751bb-1aff-4c51-99fe-cf7337cd07d5>

transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

- 8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court. If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

Article 3



Dear Dr. julia cadrin tourigny,

Your Wolters Kluwer Health, Inc. request has been denied for the following reason: Other. The article you are borrowing from is published as Open Access, which means permission is not needed to borrow content from the article in non-profit uses such as a thesis. A proper credit line is required.

You will not be charged for this request and a credit will be issued for any payment already made.

Request Summary:

Submit date: 20-Dec-2021

Request ID: 600064137

Publication: Circulation. Arrhythmia and electrophysiology

Title: Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): A Multinational Collaboration

Type of Use: Republish in a thesis/dissertation

Use this [link](#) to view your request details.

Please do not reply to this message.

To speak with a Customer Service Representative, call +1-855-239-3415 toll free or +1-978-646-2600 (24 hours a day), or email your questions and comments to support@copyright.com.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: 1-855-239-3415 / +1-978-646-2600
support@copyright.com
[Manage Account](#)

