



**HAL**  
open science

**Difficulté de la démarche diagnostique face à une suspicion de la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit. L'échocardiographie garde une valeur. [Difficulty of the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Remaining value of echocardiography].**

Erwan Donal

► **To cite this version:**

Erwan Donal. Difficulté de la démarche diagnostique face à une suspicion de la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit. L'échocardiographie garde une valeur. [Difficulty of the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Remaining value of echocardiography]. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2013, 62 (2), pp.65-6. 10.1016/j.ancard.2012.04.007 . hal-00879593

**HAL Id: hal-00879593**

**<https://hal.science/hal-00879593>**

Submitted on 24 Oct 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## MISE AU POINT

### **La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit** Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

*Zakaria Riad,<sup>1,2</sup> Jean-Luc Fellahi,<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, France

<sup>2</sup> Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, France

Auteur correspondant : Professeur Jean-Luc Fellahi, Service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Lyon, France

Tel : 04 72 11 89 33 ; Email : jean-luc.fellahi@chu-lyon.fr

**Mots clés:** cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, dysplasie du ventricule droit, défibrillateur automatique implantable, mort subite

**Key words:** Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, right ventricular dysplasia, défibrillateur automatique implantable, mort subite

**Résumé :** La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit est une maladie génétique qui affecte les sujets jeunes. Comme son nom l'indique elle comporte un risque de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite notamment à l'occasion d'efforts sportifs. Son diagnostic repose sur les caractéristiques morphologiques du ventricule droit en échographie et surtout en IRM. L'étendue des anomalies morphologiques et la fréquence de survenue des troubles du rythme permettent de stratifier le risque. Les patients à risque élevé bénéficient de la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable.

**Summary :** Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a genetic disorder. It is associated with a risk of sudden cardiac death especially in young patients during sportive exercise. The diagnosis is based on the evidence of localised morphologic dysplasia on echographic and IRM examinations, associated with the occurrence of exercise induced ventricular arrhythmia. The risk of major complication and sudden death can be stratified based on clinical history and the extent of myocardial abnormalities. Patients having a high risk may benefit of implantable cardioverter-defibrillator placement.

## *Introduction*

La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) est une maladie génétique héréditaire du muscle cardiaque qui est l'une des principales causes de mort subite par troubles du rythme chez le sujet jeune et les athlètes. Elle se caractérise par la perte progressive du muscle myocardique et son remplacement par un tissu fibro-graisseux. Depuis sa première description en 1982 [1], des progrès substantiels ont été réalisés dans la compréhension de la pathogénie, des manifestations cliniques, de la stratification du risque de trouble du rythme et du pronostic.

## *Épidémiologie*

La prévalence est estimée entre 1/2000 à 1/5000. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 31 +/- 13 ans. On note une prédominance masculine avec un ratio de 3/1.

## *Physiopathologie et génétique*

La caractéristique histologique des CAVD est la substitution au myocarde ventriculaire droit de tissus fibreux et graisseux. Le tissu fibreux cicatriciel progresse de l'épicaarde vers l'endocarde et concerne principalement la paroi libre du VD, ce qui entraîne un amincissement de cette dernière et une dilatation anévrysmale. Ces modifications sont généralement localisées dans le «triangle de dysplasie» (région entre la paroi inféro-postérieure, l'infundibulum pulmonaire et l'apex). Le ventricule gauche (VG) est affecté dans une moindre mesure que le VD. L'origine de ces modifications structurelles est génétique. Les principales mutations causales affectent les protéines du desmosome qui permettent l'adhésion des cellules musculaires les unes aux autres. En plus d'être des structures qui assurent la fixation mécanique des cellules, les desmosomes sont d'importants médiateurs de la transduction intra et intercellulaire du signal. Dans le cas des CAVD, la plakoglobine ne s'intègre pas dans les desmosomes et passe dans le noyau cellulaire, où elle provoque des changements dans la signalisation nucléaire et l'activité transcriptionnelle, en particulier les voies régulées par la protéine  $\beta$ -caténine. L'inhibition de la voie de signalisation  $\beta$ -caténine induite par la translocation nucléaire de la plakoglobine augmente l'expression des gènes adipogènes et fibrogènes et contribue au développement de cicatrices myocardiques fibreuses. L'étude de biopsies myocardique obtenues auprès de patients atteints de CAVD montre un remodelage des jonctions intercellulaires avec des anomalies des desmosomes conduisant à un détachement des myocytes et une mort cellulaire. Le découplage mécanique des myocytes est aggravé par l'exercice physique par le biais d'une augmentation du stress de la paroi ventriculaire. Le tissu fibro-adipeux qui remplace le myocarde dans les CAVD contribue au développement des arythmies ventriculaires en ralentissant la conduction intra-ventriculaire et en agissant comme un substrat arythmogène grâce à un mécanisme de ré-entrée lié à la cicatrice, similaire à celui observé après un infarctus du myocarde.

Les arythmies ventriculaires potentiellement mortelles dans les CAVD peuvent également être le résultat de mécanismes opérant aux niveaux moléculaire et cellulaire. Les desmosomes, les canaux sodiques et les jonctions gap interagissent en synergie pour réguler l'adhésion, l'excitabilité et le couplage des myocytes. La perte d'expression des protéines desmosomales peut induire un remodelage des jonctions gap qui peut diminuer l'amplitude

et de la cinétique du courant de sodium et donc provoquer des arythmies potentiellement mortelles [2].

Des mutations dans les gènes codant pour des protéines desmosomales sont à l'origine des CAVD. Ces protéines comprennent la plakophiline 2 (70 à 90% des mutations), la desmoplakine, la desmogleine 2 et la desmocolline 2. La maladie est généralement transmise par un mode autosomique dominant. Une mutation est identifiée chez 50% des CAVD [2] et environ 50% des patients atteints ont des antécédents familiaux. Une pénétrance incomplète et une expression phénotypique variable sont courantes.

### *Présentation clinique*

La mort subite peut être la première manifestation de la maladie dans 7 à 23% des cas [3]. La présentation clinique la plus courante est la survenue de palpitations ou d'une syncope induites par l'effort chez un adolescent ou un jeune adulte, secondaires à des arythmies ventriculaires. A un stade évolué de la maladie il peut se développer un tableau d'insuffisance cardiaque droit plus ou moins gauche. La CAVD peut s'intégrer dans le cadre de la maladie de Naxos s'associant à une kératodermie palmo-plantaire et des cheveux laineux.

### *Explorations paracliniques*

L'électrocardiogramme peut révéler une inversion des ondes T dans les dérivations précordiales (V1 à V4), des arythmies ventriculaires avec un motif de bloc de branche droit. Les arythmies ventriculaires vont des extrasystoles ventriculaires (ESV) fréquentes à la tachycardie ventriculaire (TV), qui peut dégénérer en fibrillation ventriculaire (FV). Les anomalies de dépolarisation électrocardiographique reflètent une conduction défectueuse à travers le myocarde ventriculaire droit malade. La présence de troubles du rythme ventriculaires multifocaux du VD et le caractère adrénérgerique de ces troubles sont des éléments en faveur.

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) est l'examen de référence car elle permet l'évaluation des anomalies structurelles et fonctionnelles ventriculaires. Les altérations du VD mises en évidence consistent en une dilatation, un dysfonctionnement global et des anomalies régionales du mouvement des parois telles qu'une akinésie, une dyskinesie ou un gonflement diastolique.

### *Diagnostic positif*

Le bilan initial vise à établir le diagnostic et à stratifier le risque d'arythmie. Il est recommandé en cas de suspicion de CAVD de réaliser en première intention :

Un ECG 12 dérivations, un ECG haute amplification, un Holter ECG des 24h et un ECG d'effort. L'échocardiographie avec injection de produit de contraste peut aider à mieux visualiser les troubles de cinétique localisés. L'IRM cardiaque est l'examen clé avec des incidences centrées sur le VD. Le couplage de l'échographie et de l'IRM améliore la sensibilité diagnostique dans les formes localisées ou précoces. En cas de doute, un scanner du VD avec reconstitution 3D ou une angiographie VD peuvent être utiles. L'identification des zones de bas voltage VD lors d'une cartographie électro-anatomique, réalisée pour une ablation est aussi un argument en faveur du diagnostic.

Le diagnostic de CAVD repose sur un faisceau d'arguments. Un score diagnostique a été établi, avec des critères majeurs (2 points) et mineurs (1 point), prenant en compte les paramètres ECG, para-cliniques, personnels et familiaux [4]. Le diagnostic est considéré comme certain quand le score  $\geq 4$ , comme probable si le score est de 3 et comme possible si le score est à 2 (Tableau 1).

Néanmoins ces critères diagnostiques présentent des limites du fait de l'hétérogénéité phénotypique de la CAVD et de la pénétrance incomplète. Le diagnostic peut être aussi difficile dans les formes débutantes ou frustes, alors même que le risque d'arythmie est présent.

### *Stratification du risque*

L'évolution est caractérisée par la survenue d'événements arythmiques qui risquent de provoquer une mort subite, et par une altération de la fonction systolique bi-ventriculaire qui peut elle aussi conduire au décès par insuffisance cardiaque. De la gravité des arythmies et de la dysfonction ventriculaire dépendent les indications de pose de défibrillateur automatique implantable (DAI). Les facteurs de risques principaux d'évènement arythmique majeur (mort subite, arrêt cardiaque par FV, TV soutenue ou évènement nécessitant un choc électrique externe) sont [5][6][7] :

- des antécédents de TV soutenue
- le statut génétique de proband
- des antécédents de syncope
- L'instabilité électrique : TV non soutenue ou ESV, induction d'une TV soutenue lors d'une exploration électrophysiologique
- La sévérité de l'atteinte VG et VD mise en évidence par les ondes T négatives à l'ECG et l'étendue des lésions cicatricielles à la cartographie électro-anatomique lors de l'exercice soutenu ou à haute intensité

Le risque d'évènement arythmique majeur est stratifié en trois catégories (Figure 1) :

- Risque élevé (>10 épisodes/an)
- Risque intermédiaire (1 à 10 épisodes/an) sous divisé en deux selon la présence de facteurs de risques majeurs ou mineurs
- Risque faible (<1 épisode/an)

Le risque est élevé quand il existe un antécédent de syncope par FV, ou de TV soutenue ou une dysfonction sévère du VD, du VG ou les deux définies par une fraction d'éjection du VD (FEVD) ou VG (FEVG) inférieure à 36%.

Dans la catégorie de risque intermédiaire on distingue les patients avec au moins un facteur de risque majeur (antécédent de syncope, de TV non soutenue ou une dysfonction modérée VD, VG ou les deux avec FEVD entre 36 et 46% ou FEVG entre 36 et 45%) de ceux ayant au moins un facteur de risque mineur (génotype complexe avec mutations desmosomales multiples, sexe masculin, statut de proband, plus de 1000 ESV par 24 heures, bilan électrophysiologique positif, ondes T négatives dans 2 des 3 dérivations inférieures ou ondes T négatives dans au moins 3 dérivations précordiales).

Les patients à risque faible qui ont une probabilité faible de complications sont représentés par les porteurs d'une mutation génétique sans signes clinique.

De récentes études de cohortes ont montré que le résultat à long terme pour les patients traités et les membres de la famille est favorable (mortalité annuelle <1%). La mortalité globale des CAVD varie selon les études entre 0,08 et 3,6% [2].

## *Traitement*

L'objectif est clairement de réduire le risque de mort subite et d'améliorer la qualité de vie en atténuant les symptômes d'arythmie et d'insuffisance cardiaque. La restriction des activités sportives intenses est impérative à la fois pour les porteurs non symptomatique de mutation et pour les sujets ayant des symptômes cliniques [8]. Les données disponibles indiquent que les membres de la famille dont le phénotype est négatif (porteurs de mutation ou ceux dont le génotype est inconnu) n'ont besoin d'aucune autre prévention que la restriction sportive. Cependant, une surveillance clinique à vie avec un bilan par des examens non invasifs au moins tous les 2 ans, est justifiée en raison de la pénétrance liée à l'âge et de la nature progressive des CAVD. Les bêtabloquants sont indiqués pour tous les sujets cliniquement affectés, à la fois pour la prévention des arythmies et la réduction du stress de la paroi ventriculaire droite. Chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires, la thérapie médicamenteuse antiarythmique offre le potentiel d'améliorer les symptômes, bien qu'il n'y ait aucune preuve qu'elle confère une protection contre la mort subite [9]. L'amiodarone et le sotalol sont les médicaments les plus efficaces, combinant les effets synergiques des propriétés antiarythmiques de classe III et le blocage bêta-adrénergique. Les potentiels effets toxiques graves excluent un traitement à long terme par l'amiodarone, en particulier chez les patients plus jeunes. L'ablation par cathéter est une option thérapeutique pour les patients qui ont des épisodes de TV monomorphe soutenue. Cependant, elle doit être considérée comme une approche thérapeutique palliative plutôt que curative en raison de la fréquence élevée des récurrences ultérieures de tachycardie ventriculaire. Le fait que l'ablation ne permette pas de prévenir la mort subite à long terme a été attribué à la nature progressive des CAVD qui conduit au développement de multiples foyers arythmogènes au fil du temps.

Une fois le diagnostic de CAVD établi, la décision thérapeutique la plus importante est de savoir si le risque de mort subite est suffisant pour justifier la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). Cette décision est particulièrement importante car les patients sont souvent jeunes. Bien que des essais randomisés n'aient pas été effectués, les données d'études observationnelles ont constamment montré qu'il s'agissait d'une solution efficace et sûre. L'indication de pose de DAI dépend du risque de survenue d'évènement arythmique majeur (Figure 1). Les patients qui bénéficient vraiment de la pose d'un défibrillateur, sont ceux qui ont fait un épisode de FV ou de TV soutenue. Il n'est pas certain que le traitement par DAI soit approprié pour la prévention primaire de la mort subite chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque mais aucun évènement arythmique majeur antérieur. Chez les patients asymptomatiques sans facteur de risque et chez les porteurs de mutation non symptomatique, il n'y a généralement aucune indication d'implantation d'un DAI prophylactique en raison du faible risque d'arythmies et du risque important de complications liées aux appareils et aux électrodes pendant le suivi à long terme (taux estimé à 3,7% par an).

## *Conclusion*

Les CAVD, maladie génétique, peuvent se manifester par des troubles du rythme ventriculaire responsables mort subite. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments. La connaissance des facteurs de risque de survenue d'évènements arythmiques majeurs qui

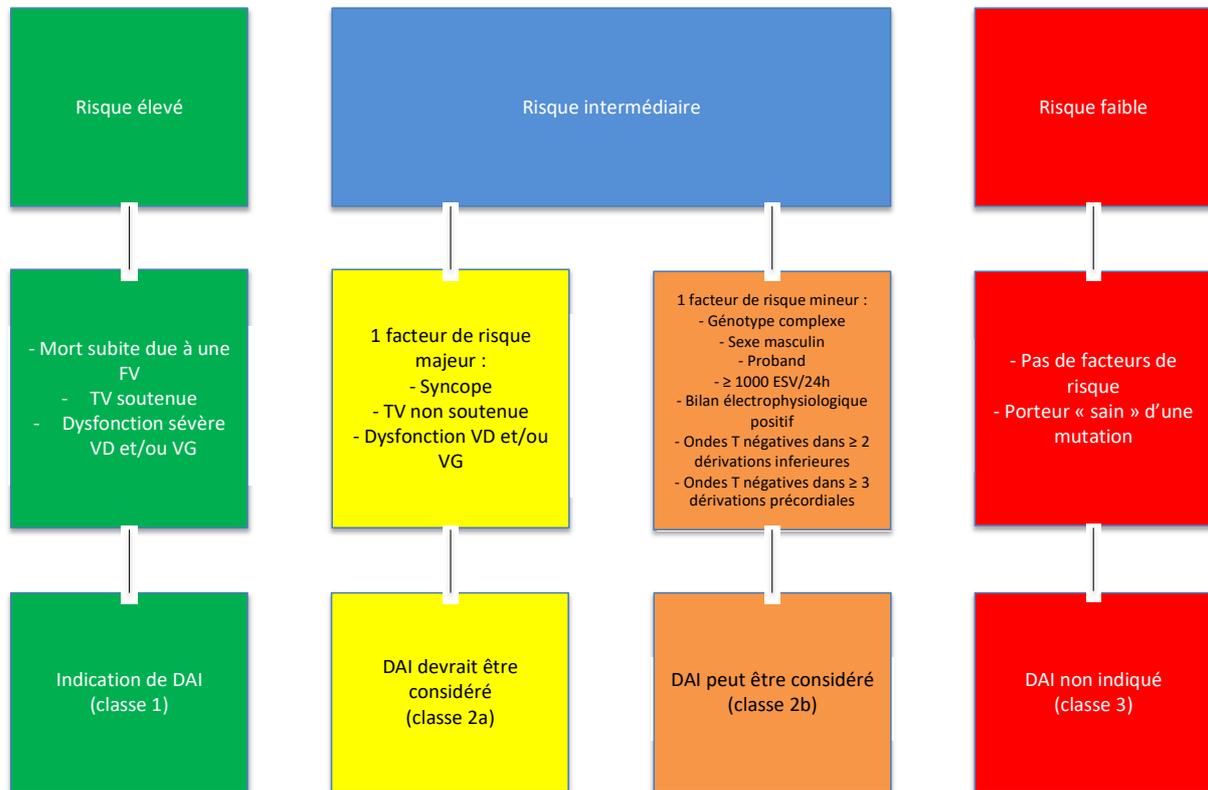
font le pronostic de la maladie, permet de proposer la meilleure stratégie thérapeutique et de poser l'indication de l'implantation d'un DAI.

**Tableau 1 :** Critères diagnostiques de la cardiopathie arythmogène du ventricule droit ; CAVD : cardiopathie arythmogène du ventricule droit, CCVD : chambre de chasse du ventricule droit, BBD : bloc de branche droit, VTDVDi : volume télédiastolique du ventricule droit indexé. D'après Marcus et al., Eur Heart J, 2010 [4].

I - Dysfonction segmentaire ou globale, et anomalies structurelles	Majeur	<p>Echo 2D :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akinésie segmentaire, dyskinésie ou anévrisme du VD</li> <li>- Et un critère suivant : CCVD grand axe <math>\geq 32</math> mm ; CCVD petit axe <math>\geq 36</math> mm ; ou fraction de raccourcissement <math>\leq 33\%</math></li> </ul> <p>IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD</li> <li>- Et un critère suivant : VTDVDi <math>\geq 110</math> ml/m<sup>2</sup> (homme) ou <math>\geq 100</math> ml/m<sup>2</sup> (femme) ; ou FEVD <math>\leq 40\%</math></li> </ul> <p>Angiographie : Akinésie, dyskinésie ou anévrisme du VD</p>
	Mineur	<p>Echo 2D :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akinésie segmentaire ou dyskinésie du VD</li> <li>- Et un critère suivant : CCVD grand axe <math>\geq 29</math> mm et <math>&lt; 32</math> mm ; CCVD petit axe <math>\geq 32</math> mm et <math>&lt; 36</math> mm ; ou fraction de raccourcissement <math>&gt; 33\%</math> et <math>\leq 40\%</math></li> </ul> <p>IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD</li> <li>- Et un critère suivant : VTDVDi <math>\geq 100</math> et <math>&lt; 110</math> ml/m<sup>2</sup> (homme) ou <math>\geq 90</math> et <math>&lt; 100</math> ml/m<sup>2</sup> (femme) ; ou FEVD <math>&gt; 40\%</math> et <math>\leq 45\%</math></li> </ul>
II - Anatomopathologie	Majeur	Myocytes résiduels $< 60\%$ par analyse morphométrique (ou $< 50\%$ si estimée) associée à un remplacement fibreux au niveau de la paroi libre du VD sur au moins 1 échantillon avec ou sans infiltration adipeuse sur la biopsie endomyocardique
	Mineur	Myocytes résiduels de 60 à 75% par analyse morphométrique (ou de 50 à 65% si estimée) associé à une infiltration fibreuse de la paroi libre du VD sur au moins 1 échantillon en présence ou non d'infiltration adipeuse
III - Anomalies de la repolarisation	Majeur	Inversion des ondes T dans les dérivation précordiales (V1, V2 et V3) ou au-delà chez les sujets $> 14$ ans en absence de BBD complet 120 ms
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inversion des ondes T dans les dérivation V1 et V2 chez les sujets <math>&gt; 14</math> ans en absence de BBD complet</li> <li>- Inversion des ondes T dans les dérivation V1, V2, V3 et V4 chez les individus <math>&gt; 14</math> ans en présence d'un BBD complet</li> </ul>
IV - Anomalies de la dépolarisation	Majeur	- Ondes epsilon dans les dérivation précordiales (V1 à V3)
	Mineur	- Présence de potentiels tardifs dans $\geq 1/3$ critères en absence de prolongation du QRS 110 ms sur l'ECG standard : durée du QRS filtrée CCVD $\geq 114$ ms ; durée du QRS terminal $< 40$ $\mu$ V $\geq 38$ ms ;

		<p>RMS40 <math>\leq</math> 20 V</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activation terminale du QRS <math>\geq</math> 55 ms (entre le nadir de l'onde S et la fin du QRS, y compris R') en V1, V2 ou V3 en absence de BBD complet</li> </ul>
V - Arythmies	Majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe supérieur</li> </ul>
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TV soutenue ou non avec retard gauche et axe inférieur ou inconnu</li> <li>- &gt; 500 ESV/24h (Holter)</li> </ul>
VI - Histoire familiale	Majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CAVD confirmée chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré selon les critères actuels de la Task Force</li> <li>- CAVD confirmée anatomopathologiquement (autopsie ou chirurgie) chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré</li> <li>- Identification d'une mutation pathogénique considérée comme associée ou probablement associée à la maladie chez le patient</li> </ul>
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Histoire de CAVD chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré chez qui il n'est pas possible de confirmer si cet individu répond aux critères diagnostiques actuels de la Task Force</li> <li>- Mort subite &lt; 35 ans possiblement liée à une CAVD chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré</li> <li>- CAVD confirmée anatomopathologiquement ou répondant aux critères actuels chez un apparenté du 2<sup>ème</sup> degré</li> </ul>

**Figure 1 :** Stratification du risque d'évènement arythmique majeur et indication de défibrillateur automatique implantable (DAI) dans les cardiomyopathies arythmogènes ventriculaire droite (CAVD) ; FV : Fibrillation ventriculaire, TV : Tachycardie ventriculaire, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche, ESV : Extrasystoles ventriculaires ; D'après Corrado et coll. Eur Heart Journal [10].



## Références

1. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;Feb;65(2):384-98
2. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61–72.
3. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1374–450.
4. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806–14.
5. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(21):2068–82.
6. Gupta R, Tichnell C, Murray B, Rizzo S, Te Riele 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(1):111–7.
7. Maupain C, Badenco N, Pousset F, Waintraub X, Duthoit G, Chastre T, et al. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Without an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(6):757–68.
8. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1290–7.
9. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2540–50.
10. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227–37.