



CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

La cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Par SHELDON M. SINGH, M.D., FRCPC et GORDON W. MOE, M.D., FRCPC

La cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA), également appelée dysplasie ventriculaire droite arythmogène, est une cardiomyopathie héréditaire associée à des arythmies, à l'insuffisance cardiaque et à la mort cardiaque subite (MCS). Des progrès considérables ont été effectués dans la compréhension de la pathogenèse, de la génétique et du diagnostic de la CVDA, étant donné qu'elle a été décrite pour la première fois il y a 20 ans. Il est essentiel de reconnaître cette entité clinique et de faire des tests de dépistage de cette maladie chez les membres asymptomatiques de la famille du patient à des fins de prévention. Pour cela, il faut connaître les principales caractéristiques diagnostiques de cette maladie rare. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous fournissons une revue contemporaine des caractéristiques cliniques, du diagnostic et du traitement de la CVDA.

On estime que la prévalence de la CVDA dans la population générale est d'environ 1 cas pour 5000 habitants¹, mais l'absence de méthode de référence pour le diagnostic peut entraîner une sous-estimation de la prévalence réelle de cette maladie. Bien que rare, la CVDA représente environ 2,2 % des MCS chez les adultes au Royaume-Uni², 5 % des MCS chez les sujets jeunes de moins de 35 ans aux États-Unis³ et 25 % des décès liés à l'effort dans la région vénitienne de l'Italie⁴. La maladie se manifeste rarement avant l'adolescence et les sujets touchés sont souvent des hommes ayant un mode de vie actif.

Pathologie

Étant donné que la CVDA n'est pas bien définie et que ses tableaux cliniques sont variables, il n'est pas surprenant qu'il y ait des controverses au sujet de ses caractéristiques histologiques. La manifestation pathologique la plus manifeste est la perte du myocarde ventriculaire droit qui est remplacé par du tissu fibro-graisseux. Cependant, la prévalence de la graisse uniquement est le critère le moins fiable pour établir le diagnostic de CVDA et devrait être utilisée conjointement à d'autres caractéristiques histologiques.

La plupart des cœurs normaux contiennent du tissu graisseux épicaudique. Ce tissu est accru chez les sujets obèses⁵ et les femmes⁶. Bien que la partie interne du myocarde et la couche de graisse sous-épicaudique soient habituellement distinctes, une infiltration graisseuse du myocarde sous-jacent peut survenir, en particulier dans les régions antérolatérale et apicale du ventricule droit (VD)⁷. La signification clinico-pathologique d'un VD infiltré de graisse doit être établie.

Dans la CVDA, des portions du VD sont remplacées par du tissu fibro-graisseux. Des adipocytes et du tissu fibreux s'intercalent entre les myocytes résiduels. Un fort grossissement du tissu révèle souvent une hypertrophie et/ou une dégénérescence des myocytes restants qui présentent un noyau dystrophique, en plus de tissu fibreux et d'infiltrats de cellules inflammatoires – des caractéristiques que l'on n'observe pas dans le VD normal à variante graisseuse⁷.

Deux variantes de la CVDA ont été décrites – *graisseuse* et *fibrograisseuse*.

Dans la variante *graisseuse*, une infiltration transmurale graisseuse du myocarde est observée et dans certains cas, peut entraîner une pseudohypertrophie du VD. Cette variante affecte rarement le ventricule gauche (VG) et ne touche pas le septum interventriculaire. Une analyse histologique à fort grossissement montre la présence de petits îlots de fibrose, mais ceux-ci peuvent passer inaperçus lorsque l'échantillonnage est inadéquat.

Dans la variante *fibrograisseuse*, les parois du ventricule droit sont généralement amincies et translucides et remplacées dans une grande mesure par du tissu fibreux. L'atteinte du septum ventriculaire et du VG est également plus fréquente dans cette variante⁷. La fibrose extensive est associée à une instabilité électrique, alors que l'infiltration graisseuse est associée au développement d'une insuffisance cardiaque.

Du fait des difficultés pour prélever des échantillons, de la présence d'une infiltration graisseuse dans le myocarde normal et de la présence de fibrose dans d'autres cardiomyopathies, le diagnostic histologique de la CVDA peut être difficile. L'expérience de l'évaluation d'échantillons autopsiques est bien établie. Cependant, la valeur de la biopsie de l'endomyocarde n'a pas encore été établie et la technique a des limitations spécifiques, notamment elle ne permet pas d'obtenir des échantillons de pleine épaisseur et les échantillons sont prélevés principalement dans le septum interventriculaire qui n'est généralement pas affecté par la CVDA. Angelini et ses collègues ont examiné les résultats de biopsies endomyocardiques réalisées dans le ventricule droit chez 30 patients atteints de CVDA connue et les ont comparées aux résultats de biopsies effectuées chez des témoins et

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Thierry Charron, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



des patients atteints de cardiomyopathie dilatée. Les résultats suggèrent qu'une biopsie endomyocardique du VD peut avoir une utilité diagnostique si du tissu grasseux dans au moins 3 % du myocarde coexiste avec du tissu fibreux dans plus de 40 % du myocarde. Ces pourcentages suggèrent fortement la présence d'une CVDA (sensibilité 67 %, spécificité 92 %)⁸.

Certains experts recommandent d'effectuer des biopsies endomyocardiques systématiques chez les patients chez qui l'on soupçonne une CVDA, car elles peuvent permettre d'établir un diagnostic définitif chez environ un tiers des patients et d'exclure des maladies qui simulent la CVDA (p. ex. la myocardite ou la sarcoïdose)⁹. Cependant, étant donné la faible efficacité et l'absence de sensibilité de cette méthode, d'autres spécialistes ne la recommandent pas¹⁰.

Les changements histologiques entraînent des altérations morphologiques du VD qui produisent souvent des zones de haute contrainte au niveau de la partie la plus mince du VD – le triangle de la dysplasie (délimitée par les voies de remplissage, d'éjection et l'apex du VD). Des zones akinétiques, dyskinétiques ou anévrysmales peuvent être observées tout particulièrement dans ce triangle. Une dilatation du VD, en particulier de la voie de chasse du ventricule droit, peut également survenir. Enfin, une hypertrophie des trabécules se manifeste angiographiquement par des fissures profondes donnant un aspect en « pile d'assiettes » au VD¹¹. L'atteinte du ventricule gauche est présente dans jusqu'à 76 % des cas¹², avec une préférence pour les parois postéro-septale et postéro-latérale – des zones également de haute contrainte mécanique dans le VG. Occasionnellement, une atteinte importante du ventricule gauche peut simuler une cardiomyopathie dilatée.

Facteurs génétiques

Environ 30 à 50 % des cas de CVDA ont une composante familiale et des familles en France, en Italie, en Grèce et en Amérique du Nord ont été identifiées. Au Canada, on a décrit une famille fondatrice à Terre-Neuve et subséquentement, 10 familles subséquentes atteintes de CVDA à transmission autosomique dominante¹³. Dans l'ensemble, 10 loci contenant des gènes de prédisposition ont été identifiés et les produits géniques de 5 d'entre eux ont été déterminés¹⁴. Ils sont tous autosomiques dominants, à l'exception de la maladie de Naxos et d'une variante CVDA8 (tableau 1).

Les mutations impliquant le gène du récepteur cardiaque de la ryanodine (RYR2/ARVC2) ont été caractérisées. Ce récepteur joue un rôle essentiel dans la concentration du calcium (Ca²⁺) dans les myocytes et on a émis l'hypothèse que la mutation RYR2/ARVC2 entraîne une instabilité de la concentration Ca²⁺ dans les myocytes, en particulier lorsque le tonus sympathique est accru. Cela peut expliquer potentiellement les arythmies induites par l'effort décrites dans la CVDA. L'augmentation du taux de Ca²⁺ intracellulaire prédisposant aux arythmies est probablement due à la genèse de la post-dépolarisation tardive. De plus, ces taux accrus peuvent déclencher l'apoptose des myocytes entraînant la mort des cellules myocardiques et leur remplacement par du tissu fibro-adipeux¹⁴.

Contrairement à la mutation RYR2/ARVC2 qui touche un canal ionique intracellulaire, des mutations d'un canal non ionique ont été identifiées. Plus précisément, ARVC8, ARVC9 et la maladie de Naxos codent toutes pour les mutations impliquant des produits géniques comprenant le desmosome cardiaque. Les desmosomes sont des structures spécialisées qui fournissent une jonction entre les myocytes cardiaques. On suppose que dans des conditions de stress mécanique, l'altération de la fonction des desmosomes peut entraîner le détachement des myocytes, leur mort et une inflammation en résultant. Étant donné la capacité limitée de régénérescence des cellules cardiaques, ces cellules sont remplacées par du tissu fibrograisseux¹⁵. Cette hypothèse pourrait faire la lumière sur les caractéristiques typiques de la CVDA. En particulier, du fait que la tension de la paroi est inversement proportionnelle à son épaisseur (loi de Laplace), le VD dont la paroi est amincie (en particulier dans

Tableau 1 : Gènes associés à la CVDA¹⁴

Gène	Protéine	Mode héréditaire	Localisation chromosomique
ARVC1	TGF-β3	AD	14q23-24
ARVC2	RYR2	AD	1q42-43
ARVC3	NA	AD	14q12-22
ARVC4	NA	AD	2q32.1-32.3
ARVC5	NA	AD	3p23
ARVC6	NA	AD	10p12-14
ARVC7	NA	AD	10q22
ARVC8	Desmoplakine	AD/AR	6p24
ARVC9	Plakophiline-2	AD	12p11
Maladie de Naxos	Plakoglobine	AR	17q21

AD = autosomique dominant; AR = autosomique récessif

le triangle de la dysplasie) sera extrêmement vulnérable aux anomalies desmosomales.

Enfin, bien que ARVC1 soit le premier locus chromosomique lié à la CVDA, ce n'est que récemment que l'on a identifié un produit génique éventuel. On suppose que cette mutation entraîne la production accrue du facteur de croissance bêta-3 qui permet la transcription des cytokines. Cette cytokine peut jouer un rôle dans la formation excessive de fibrose cardiaque¹⁴ et du développement subséquent de la CVDA. Étant donné que cette mutation entraîne la production accrue de cytokines, on ne sait pas exactement pourquoi le VD est préférentiellement affecté.

On a noté une variabilité importante dans la pénétrance de la maladie, ce qui appuie la possibilité d'une hétérogénéité allélique et de facteurs non génétiques (p. ex. processus inflammatoire, infectieux ou dégénératif) qui peuvent faciliter l'expression génique. Il existe probablement une interaction complexe.

Tableau clinique

En général, la CVDA touche surtout les hommes âgés de moins de 40 ans. Le diagnostic devrait être envisagé chez les jeunes patients présentant une syncope due à une tachycardie ventriculaire (TV), un arrêt cardiaque ou chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque congestive¹⁶. Bien que 30 à 50 % des cas de CVDA soient familiaux, la pénétrance incomplète de la maladie entraîne des manifestations variables. Ainsi, une large gamme de manifestations la caractérise. Traditionnellement, on a décrit l'évolution de la CVDA en 4 phases¹⁷.

La *phase silencieuse* est associée à des symptômes minimes, des battements ventriculaires prématurés ou une tachycardie et des transformations minimes visibles à l'aide d'un examen d'imagerie non invasif.

La *phase évidente* est caractérisée par la présence d'une TV soutenue ainsi que des anomalies structurales touchant le VD.

La *phase ventriculaire droite* est caractérisée par le développement d'une dilatation progressive et par la perte de la contractilité du VD.

Une *insuffisance cardiaque biventriculaire* se développe en raison de l'atteinte progressive des ventricules gauche et droit.

Les arythmies ont souvent une morphologie de type bloc de branche gauche (BBG), reflétant leur genèse dans le VD. Les patients peuvent présenter des battements ventriculaires prématurés fréquents, une TV soutenue ou un arrêt cardiaque. La TV, qui est le plus fréquemment due à des circuits de macro-réentrée impliquant des îlots de tissu fibrograisseux, est fréquemment déclenchée par une augmentation du tonus sympathique.

Des symptômes d'insuffisance cardiaque (principalement l'insuffisance du VD isolée) peuvent également se développer chez les sujets atteints de CVDA, généralement à l'âge de la quarantaine ou de la cinquantaine¹. La CVDA est l'une des rares maladies

Tableau 2 : Critères diagnostiques applicables à la CVDA		
	Majeurs	Mineurs
Antécédents familiaux	<ul style="list-style-type: none"> Maladie familiale à l'autopsie 	<ul style="list-style-type: none"> MCS chez des patients âgés de < 35 ans que l'on soupçonne être due à la CVDA Antécédents familiaux
Modifications	<ul style="list-style-type: none"> Ondes epsilon ÉCG 	<ul style="list-style-type: none"> Potentiels tardifs sur l'ÉCG HA Inversion des ondes T (V2-3)
Arythmies		<ul style="list-style-type: none"> TV-BBG BVP fréquents (> 1000/24 h) lors d'une surveillance Holter
Dysfonction ventriculaire	<ul style="list-style-type: none"> Dilatation sévère et réduction de la FÉ du VD (sans atteinte ou faible atteinte du VG) 	<ul style="list-style-type: none"> Dysfonction globale légère du VD/réduction de la FÉ Dilatation segmentaire du VD/hypocinésie
Caractérisation tissulaire	<ul style="list-style-type: none"> Remplacement du myocarde par du tissu fibrograisseux visible sur un échantillon biopsique de l'endomyocarde) 	

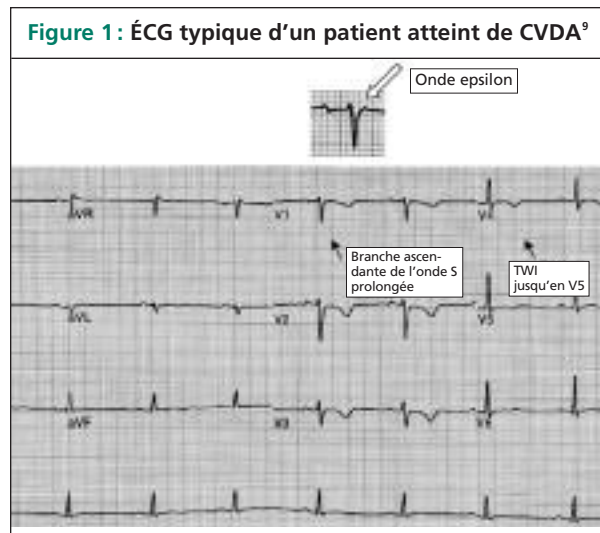
MCS = mort cardiaque subite ; ÉCG HA = électrocardiographie à haute amplification ; TV BBG = tachycardie ventriculaire au niveau du bloc de branche gauche ; BVP = battements ventriculaires prématurés ; VD = ventricule droit ; VG = ventricule gauche ; FÉ = fraction d'éjection

myocardiques qui entraînent une insuffisance du VD en l'absence d'hypertension pulmonaire. L'insuffisance du ventricule droit apparaît généralement 4 à 8 ans après le développement d'un bloc de branche droit (BBD) complet¹⁸. Les patients peuvent présenter une insuffisance biventriculaire. L'insuffisance cardiaque gauche est souvent due au remplacement fibrograisseux progressif du VG. Les patients atteints d'insuffisance biventriculaire peuvent faire l'objet d'un diagnostic inapproprié de cardiomyopathie dilatée. Il est important de faire la distinction entre la cardiomyopathie dilatée et la CVDA car les patients atteints de CVDA sont davantage sujets aux événements arythmiques.

Hulot et coll. ont examiné l'histoire naturelle d'une cohorte française de patients atteints de CVDA suivie entre 1977 et 2000 (suivi moyen environ 8,1 ans). On a noté un taux moyen de mortalité de 2,3 % par an. Après une analyse multivariée, seule la présence d'une insuffisance du VD et du VG permettait de prédire la mortalité cardiovasculaire (CV) (probabilité de décès CV = 13,7 et 10,8, respectivement). Il est intéressant de noter que bien que la présence d'arythmies ou de syncope ait été associée à un risque accru de décès CV dans l'analyse univariée, ces caractéristiques ne permettaient pas de prédire des événements futurs lorsqu'elles étaient examinées dans un modèle multivariée¹⁹.

Diagnostic

Étant donné qu'il n'existe pas de règle de référence, le diagnostic de la CVDA demeure problématique²⁰. Actuellement, un diagnostic est établi sur la base des critères déterminés par le groupe de travail sur les maladies myocardiques et péricardiques de la Société européenne de cardiologie et du Conseil scientifique sur les cardiomyopathies de la Société et de la Fédération internationales de Cardiologie²¹. Ces critères indiqués dans le tableau 2 recommandent un examen non invasif (p. ex. un électrocardiogramme [ÉCG], un ÉCG avec haute amplification, une surveillance Holter et une échocardiographie) en plus d'obtenir les antécédents familiaux afin de déterminer la possibilité d'un diagnostic de CVDA. On établit un diagnostic de CVDA lorsqu'un patient répond à 2 critères majeurs ou à un critère majeur et à 2 critères mineurs, ou à 4 critères mineurs. Si le clinicien a un indice de suspicion élevé, d'autres examens, incluant un examen cardiaque d'imagerie par résonance



TWI = Inversion de l'onde T

magnétique (IRM), une biopsie endomyocardique et un examen électrophysiologique, peuvent être envisagés.

Bien que les critères du groupe de travail permettent d'assembler des groupes d'étude homogènes, ils sont encore imparfaits et doivent encore être validés prospectivement dans une grande cohorte. Selon un éditeur, « la conformité ne signifie pas nécessairement l'exactitude »²⁰. Des études d'imagerie additionnelles peuvent être utiles pour le diagnostic, mais elles ont également des limites. Le diagnostic moléculaire pourrait être le test diagnostique de référence futur. Cependant, avec l'état actuel des connaissances, les tests génétiques pré-morbides ne seront probablement pas très utiles car jusqu'à présent, ils n'ont élucidé qu'une minorité de cas de CVDA. Avec une meilleure connaissance de la maladie, les tests génétiques pourraient devenir une méthode diagnostique prometteuse. En l'absence de méthode de référence, l'évaluation clinique avec des réévaluations fréquentes semble logique.

Électrocardiogramme : Des modifications ÉCG sont observées chez jusqu'à 90 % des patients atteints de CVDA¹⁷. Ces modifications reflètent des anomalies de la dépolarisation et de la repolarisation localisées sur les électrodes précordiales droites. La modification ÉCG la plus fréquente est l'inversion de l'onde T dans l'électrode précordiale droite (électrodes V1-V3; figure 1). Bien que cette manifestation puisse être présente conjointement à un BBD, à une cardiopathie congénitale ou chez des Afro-américains ou des enfants âgés de moins de douze ans (deux variantes normales), sa présence, en particulier lorsqu'elle s'étend au-delà de l'électrode V3, devrait faire soupçonner une CVDA. De plus, le degré d'inversion de l'onde T peut être corrélé au degré de la dilatation de VD²².

Un ralentissement de la conduction intraventriculaire droite dû aux îlots de tissu fibrograisseux intercalé entre les couches du myocarde peut se manifester à l'ÉCG de surface comme une prolongation de QRS sélective d'au moins 110 millisecondes (ms) dans les électrodes précordiales droites (V1-V3) en l'absence d'un BBD. La présence d'une différence d'au moins 50 ms dans la durée du QRS entre les électrodes précordiales droites et gauches (dispersion du QRS) évoque fortement une CVDA²³ et permet de prédire une dilatation ventriculaire droite massive et un risque élevé d'arythmies ventriculaires récurrentes²⁴.

Les ondes epsilon (figure 1) représentent également un retard dans la conduction ventriculaire droite. Ces petites ondes apparaissent à la fin du complexe QRS et représentent des potentiels de faible amplitude fragmentés et tardifs dans la partie terminale du complexe QRS également dus aux îlots de tissu fibrograisseux dans le myocarde normal. Bien que hautement spécifique, cette manifestation n'est présente que chez environ 30 % des patients atteints de

CVDA. On peut également obtenir des renseignements plus précis sur les potentiels tardifs et leur caractérisation au moyen de l'ÉCG à haute amplification.

Arythmies ventriculaires : Les arythmies ventriculaires à type de BCG évoquent une origine ventriculaire droite. Bien que la morphologie du complexe QRS reflète le site des arythmies (l'axe supérieur reflète l'infundulum, alors qu'un axe inférieur suggère la paroi inférieure du VD), différentes morphologies peuvent être présentes dans la CVDA, étant donné la nature diffuse de cette maladie. Une fois que le diagnostic de TV à type de BCG a été établi, les patients doivent être évalués pour que l'on détermine la possibilité d'autres pathologies, incluant la cardiopathie congénitale, un faisceau de Mahaim ainsi qu'une tachycardie ventriculaire au niveau de la voie de chasse ventriculaire droite bénigne.

Examen d'imagerie du VD : L'imagerie du cœur fait partie intégrante du bilan diagnostique, étant donné qu'elle permet d'identifier les anomalies morphologiques du VD et d'exclure d'autres formes de cardiopathie structurale. Les anomalies structurales dans la CVDA peuvent être segmentaires ou diffuses. Les anomalies fonctionnelles peuvent varier d'une contractilité légèrement altérée à une hypokinésie globale sévère. De plus, une hypertrophie du VD et des trabéculations ont été notées.

Une modalité d'imagerie optimale devrait permettre de visualiser correctement toutes les parties du VD, d'obtenir des informations objectives (p. ex. le volume et la fraction d'éjection [FÉ]), qui peuvent être suivies par des examens en série, et possiblement de fournir des informations sur la caractérisation des tissus. Bien que toutes les modalités d'imagerie non invasive actuelles aient des limitations, les progrès dans un proche avenir sont prometteurs. Cependant, on ne sait pas précisément si les manifestations typiques de la CVDA à l'examen d'imagerie ont une utilité lorsque les sujets ne répondent pas aux critères diagnostiques du Groupe de travail ou si l'absence de toute anomalie à l'examen d'imagerie est suffisante pour que l'on puisse identifier un groupe à faible risque. Il est essentiel de trouver des réponses à ces questions, étant donné que la phase présymptomatique de cette maladie peut être associée à des signes cliniques minimes, mais peut entraîner néanmoins un risque significatif de MCS.

Échocardiographie : Étant donné qu'elle est largement disponible, peu coûteuse et d'utilisation et d'interprétation faciles, l'échocardiographie bidimensionnelle est devenue un outil fréquemment utilisé pour établir le diagnostic de CVDA. La visualisation du VD n'est souvent pas satisfaisante, en particulier en présence d'une atteinte de la paroi thoracique ou d'obésité, et limite l'utilité de cet examen. Cependant, l'utilisation de l'échocardiographie de contraste et tridimensionnelle peut permettre une meilleure visualisation du VD et améliorer l'évaluation de sa taille, de sa forme et des anomalies de la contractilité afin d'accroître la précision et la reproductibilité^{25,26}. L'utilisation du rehaussement en échocardiographie peut également permettre la quantification précise des volumes du ventricule droit et des FÉ en effectuant un suivi par des examens en série.

Récemment, les investigateurs de la *Multi-Disciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia* ont quantifié les anomalies échocardiographiques chez 29 probands atteints de CVDA diagnostiquée par le Groupe de travail²⁷. Dans ce groupe homogène de patients, les anomalies échocardiographiques étaient fréquentes. Un élargissement de la voie de chasse ventriculaire droite était la manifestation la plus fréquente chez les patients atteints de CVDA (chez 89 % des patients, la dimension de la voie de chasse du ventricule droit diastolique sur le long axe parasternal était > 30 mm). Des anomalies globales du VD ont été notées chez plus de deux tiers de la

population, alors que l'on a observé la présence d'une dysfonction du VD chez 82 %. Les auteurs recommandent qu'une dilatation du VD > 30 mm en diastole sur les clichés du long axe parasternal (la visualisation est médiocre sur les clichés apicaux) soit le paramètre échocardiographique quantifié lorsque l'on soupçonne la maladie²⁷.

Imagerie par résonance magnétique : Malgré les problèmes relatifs à sa sensibilité, à sa spécificité et à sa fiabilité inter-observateur, l'IRM devient une technique prometteuse pour évaluer la CVDA. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, l'échocardiographie traditionnelle (et également de la ventriculographie isotopique) a une limitation qui est son incapacité à fournir une évaluation multiplanaire du VD avec sa géométrie relativement complexe. L'IRM peut être mieux adaptée à l'imagerie du VD, le représentant en 3 dimensions et facilitant ainsi l'évaluation quantitative (volume et FÉ du VD). La cinéangiographie permet également l'évaluation des anomalies de la contractilité du VD²⁸. Il se produit souvent un amincissement de la paroi du VD dans la CVDA, mais ce signe est difficile à évaluer avec l'IRM en raison des artéfacts dus à la contractilité. De plus, l'absence de distinction entre le tissu adipeux épïcardique normal et le myocarde du VD peut également gêner l'évaluation de l'épaisseur de la paroi du VD²⁹.

L'un des principaux avantages de l'IRM est qu'elle fournit une caractérisation du tissu du myocarde. On a utilisé l'imagerie pondérée en T1 pour identifier le tissu adipeux myocardique, car la présence d'une intensité élevée des signaux indique fortement une infiltration graisseuse. Cependant, Bluemke et coll. ont démontré un taux élevé de variabilité inter-observateur dans la détection de la graisse myocardique au moyen de l'IRM cardiaque³⁰. Cette observation n'est pas surprenante étant donné l'absence de résolution spatiale due à l'amincissement de la paroi du VD, ainsi que la présence de tissu adipeux épïcardique et péricardique normal qui peut souvent simuler la graisse intramyocardique²⁹.

Des travaux récents ont suggéré que l'utilisation d'un agent de contraste à base de gadolinium pourrait permettre la visualisation des zones fibreuses du VD, une autre caractéristique pathologique de la CVDA. Tandri et coll. ont étudié 12 sujets atteints de CVDA et ont noté une excellente corrélation entre l'IRM myocardique avec rehaussement retardé et l'histopathologie, ainsi que l'induction d'une TV³¹. Une plus grande expérience de cette technique est nécessaire.

Dans l'ensemble, avec l'évolution des techniques d'IRM, cette modalité pourra jouer un rôle plus important dans le diagnostic de la CVDA, étant donné sa nature non invasive, l'absence de rayonnement ionisant et sa capacité à fournir des informations structurales et fonctionnelles, incluant la caractérisation tissulaire éventuelle. Cependant, il est peu probable qu'elle soit la seule modalité d'imagerie, en raison de l'utilisation croissante des défibrillateurs cardiaques chez les patients atteints de CVDA, qui sont une contre-indication à l'utilisation de l'IRM. Afin d'éviter un surdiagnostic, les cliniciens doivent être conscients des limites de cette technique et se rappeler que le diagnostic de la CVDA est clinique et n'est pas fondé uniquement sur les manifestations observées à l'IRM³². Une grande expertise est nécessaire lorsque l'on interprète les examens d'imagerie pour diagnostiquer une CVDA. Étant donné que cette maladie est rare, il est préférable que l'interprétation soit effectuée dans des centres d'imagerie ayant une expertise dans cette maladie.

Tomodensitométrie : Bien qu'utilisée peu fréquemment, la tomodensitométrie (TDM) cardiaque peut servir à caractériser le VD. Les tomodensitomètres sont facilement accessibles, rapides et ont une qualité d'image fiable (qui peut être rehaussée par un agent de contraste) et ont la capacité de

reformater les images en 3 dimensions, permettant d'obtenir des informations quantitatives précises. À l'instar de l'IRM, elle permet la caractérisation du tissu (en particulier de la graisse myocardique)²⁹. La tomodensitométrie peut être utile dans le suivi en série de patients atteints de CVDA connue et ayant un défibrillateur cardiaque implantable (DCI), qui ne permet pas d'utiliser l'IRM. Cependant, en raison de la présence de rayonnement ionisant, l'IRM est un outil de dépistage plus intéressant (en particulier pour le dépistage des jeunes femmes).

Angiographie ventriculaire droite : Bien que l'angiographie ventriculaire droite ait été considérée comme l'examen de référence pour diagnostiquer la CVDA, elle devrait être considérée simplement comme une modalité additionnelle pour déterminer la structure et la fonction du VD. Une attention particulière devrait être accordée à l'apex du VD, à la voie de chasse et à la paroi antérieure (où l'on peut observer la « pile d'assiettes ») lorsque l'on effectue une ventriculographie. Les clichés standard incluent une oblique antérieure gauche (OAG) à 60° avec inclinaison caudale à 30°, ainsi qu'une oblique antérieure droite (OAD) à 30° avec une inclinaison caudale à 20°, bien que des vues non standard, telles qu'une vue antéropostérieure ou latérale-gauche, puissent être nécessaires³³.

Cartographie électroanatomique : Les limitations de toutes les modalités d'imagerie peuvent entraver le diagnostic chez les sujets souffrant d'une forme fruste de la maladie qui démontre des anomalies structurales minimales. De plus, la biopsie endomyocardique peut ne pas permettre un diagnostic pathologique définitif. Des informations additionnelles peuvent être obtenues au moyen de la cartographie électro-anatomique. La cartographie électro-anatomique tridimensionnelle produit une carte électro-anatomique du VD. Les zones sur les électrogrammes intracardiaques à faible amplitude et de plus longue durée reflètent le remplacement du tissu myocardique par du tissu fibrograisseux. Ces électrogrammes caractéristiques sont très différents de ceux produits dans un myocarde normal et permettent d'identifier la présence et l'étendue de la pathologie myocardique qui peut ensuite être corrélée aux manifestations observées à l'examen d'imagerie³⁴⁻³⁶.

Traitement

Traitement pharmacologique : De nombreux sujets atteints de CVDA présentent des arythmies ventriculaires à l'effort. Par conséquent, on devrait conseiller aux sujets chez qui l'on a identifié cette maladie d'éviter les activités exigeant un effort. De plus, l'utilisation de β -bloquants semble raisonnable pour réduire la stimulation sympathique. Autrement, l'efficacité des médicaments anti-arythmiques est en grande partie anecdotique, celle-ci étant rapportée uniquement dans des études rétrospectives de petite envergure^{9,33}. Quoi qu'il en soit, il existe un taux élevé de récurrence des arythmies chez les patients recevant un traitement pharmacologique uniquement. Par conséquent, le rôle des médicaments cardioactifs et de l'anticoagulation n'a pas été défini clairement chez ces sujets.

Ablation par cathéter : L'ablation par cathéter peut être considérée chez certains patients comme un traitement de première intention ou en plus du traitement par DCI (en particulier chez les patients nécessitant des stimulations multiples par DCI avec le temps). Il est fréquent que l'ablation soit réussie. Cependant, la récurrence est également fréquente en raison de la nature progressive de la maladie⁹. De plus, de multiples morphologies de TV provenant de plusieurs foyers peuvent limiter le succès de l'ablation.

Défibrillateurs cardiaques implantables : Il existe des données à l'appui du rôle des DCI dans la prévention primaire et secondaire de la MCS pour une variété de populations de

patients, chez qui les médicaments anti-arythmiques ne sont pas efficaces. Jusqu'à présent, seules des études de séries de cas limitées ont rapporté le bénéfice potentiel des DCI chez des patients atteints de CVDA. Les résultats sont prometteurs et suggèrent que la réduction du risque de MCS est similaire à celle observée dans d'autres populations³⁷. Par exemple, au cours d'un suivi de 39 mois, Corrado et coll. ont rapporté un taux de survie de 96 % chez 124 patients atteints de CVDA qui ont reçu un DCI pour la prévention secondaire de la MCS³⁸. Vingt-quatre pour cent de ces sujets ont reçu un traitement par DCI pour fibrillation ventriculaire ou flutter ventriculaire, c'est-à-dire des arythmies mortelles. Vingt-quatre pour cent des patients ont donc évité la MCS, ce qui a amélioré la survie globale.

Hodgkinson et ses collègues ont comparé 48 sujets présentant la mutation ARVC5, chez qui l'on a implanté un DCI pour la prévention primaire de la MCS, à des témoins historiques présentant la même mutation documentée et n'ayant pas reçu de DCI³⁹. Comme les constatations de Corrado dans une population ayant fait l'objet d'une prévention secondaire, la mortalité à 5 ans était de 28 % dans le groupe témoin à haut risque n'ayant pas reçu de DCI, comparativement à 0 % dans le groupe ayant reçu un DCI. De plus, la courbe de survie comparant le délai jusqu'au premier traitement par DCI pour fibrillation ventriculaire ou TV rapide avec la courbe de survie chez les patients ne recevant pas de DCI était similaire, ce qui suggère qu'un décès hypothétique a été évité avec le traitement par DCI au moment où des sujets n'ayant pas reçu de DCI sont décédés. Étant donné que cette étude incluait une sous-population génétique (tous les sujets souffrant de CVDA), on n'a pas déterminé clairement si ces résultats sont applicables à la population générale souffrant de CVDA, étant donné l'hétérogénéité de la maladie.

Les résultats de ces études et d'autres études sont encourageants. Cependant, l'implantation d'un DCI entraîne souvent des complications dans cette population de jeunes patients. Par exemple, les seuils de stimulation peuvent être plus élevés et l'amplitude des potentiels électriques captés peut être plus faible en raison du remplacement du myocarde du VD par du tissu fibrograisseux. De plus, ces paramètres peuvent changer avec le temps et la progression de la maladie. La perforation du ventricule droit aminci par l'électrode est possible. Enfin, cette population de sujets jeunes peut nécessiter que l'on change plusieurs fois l'électrode (parce qu'elle est brisée) et le générateur (parce que la batterie est épuisée) durant leur vie. Des travaux plus approfondis sur des méthodes de stratification du risque clinique et génétique pourraient aider à prendre une décision sur l'utilisation ou non d'un défibrillateur.

Dépistage familial : Le diagnostic de CVDA a des implications pour le patient et ses parents de premier degré. Étant donné le risque de MCS et le mode héréditaire principalement autosomique dominant, l'évaluation de la maladie chez tous les parents de premier degré est essentielle. De plus, une réévaluation périodique est nécessaire pour les membres de la famille qui ne répondent pas aux critères diagnostiques lors de l'évaluation initiale. Des connaissances plus approfondies sur les mécanismes génétiques de la maladie pourraient permettre un dépistage plus efficace.

Conclusion

La CVDA est une cardiopathie rare et progressive associée à des arythmies ventriculaires et à une insuffisance cardiaque. Des recherches constantes, incluant celles menées par la *Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia* (appuyées par le National Heart Lung and Blood Institute et les National Institutes of Health) permettront de faire des progrès dans le

domaine de la génétique, de l'imagerie et des traitements au cours des années à venir.

Références

1. Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: perspectives on disease. *Z Kardiol* 1999;88:550-554.
2. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non ischemic cause of sudden cardiac death: a UK experience. *Heart* 2005;91:1031-1035.
3. Corrado D, Theine G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathological correlation in 22 cases. *Am J Med* 1990; 89:588-596.
4. 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.
5. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal adipose and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 1995;76:414-8.
6. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43:490-9.
7. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol* 2005;14:37-41.
8. Angelini A, Theine G, Boffa GM, et al. Endomyocardial biopsy in right ventricular biopsy. *Int J Cardiol* 1993;40:273-282.
9. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:55-63.
10. Corrado D, Basso C, Thiene G. Cardiomyopathy: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, presentation and treatment. *Heart* 2000;83: 588-95.
11. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:848-858.
12. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1512-20.
13. Rahman P, Jones A, Curtis J, et al. The Newfoundland population: a unique resource for genetic investigation of complex diseases. *Hum Mol Genet* 2003;12: R167-72.
14. Dokuparti MVN, Pamura PR, Takkar B, Tanjore RR, Nallari P. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2005;50:375-381.
15. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:927-935.
16. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1773-1781.
17. Nava A, Rossi L, Thiene G. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier, 1997.
18. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243-50.
19. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2004;110:1879-1884.
20. Scheinman MM, Crawford MH. Echocardiographic findings and the search for a gold standard in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:866-867.
21. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. 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.
22. Nava A, Canciani B, Buja G, et al. Electrovectorcardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. *J Electrocardiol* 1998;21:239-245.
23. Fontaine G, Sohal PS, Pioto O, et al. Parietal block superimposed on right bundle branch block: a new ECG marker of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:110A. Abstract.
24. Pnamonti B, Miani D, Sinagra G, Bussani R, Silvestri F, Camerini F. Familial right ventricular dysplasia with biventricular involvement and inflammatory infiltration. *Heart* 1996;76:66-9.
25. Lopez-Fernandez T, Garcia-Fernandez MA, David EP, Yanguela MM. The usefulness of contrast echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:391-393.
26. Prakasa KR, Dalal D, Wang J, et al. Feasibility and variability of three-dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:703-709.
27. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:860-5.
28. Roul G, Germain P, Coiulbois P, Bareiss P, Dietman J. Cine-MR features of segmental contraction abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Radiol* 1998;79:541-7.
29. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. Magnetic resonance and computed tomography imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:848-858.

30. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, et al. MR imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. *Cardiology* 2003;99:153-62.
31. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:98-103.
32. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:300-306.
33. Naccarella F, Naccarella G, Fattori R, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: current options on diagnostic and therapeutic aspects. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:8-16.
34. Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, Gepstein L. Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2020-2027.
35. Boulos M, Lashevsky I, Gepstein L. Usefulness of electroanatomic mapping to differentiate between right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2005;95:935-940.
36. Roux JF, Dubac M, Pressacco J, et al. Concordance between electroanatomic mapping system and cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *PACE* 2006;29:109-112.
37. Wichter T, Breidhardt G. Implantable cardioverter defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision making. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:409-411.
38. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverterdefibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.
39. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:400-8.

Réunions scientifiques à venir

21 au 26 octobre 2006

**Société canadienne de cardiologie
SCC 2006**

Vancouver, Colombie-Britannique
Renseignements : www.ccs.ca

12 au 15 novembre 2006

Réunions scientifiques 2006 de l'American Heart Association
Chicago, Illinois

Renseignements : www.scientificsessions.org

11 au 15 mars 2007

**23^e Conférence annuelle sur les maladies cardiovasculaires
Lake Louise**

Fairmont Chateau Lake Louise Hotel,
Lake Louise, Alberta
Renseignements : www.acclakelouise.com

Le D^r Singh, et le D^r Moe ont indiqué qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.

© 2006 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.