Tachycardies ventriculaires catécholergiques

A. LEENHARDT, P. MILLIEZ, F. EXTRAMIANA, A. MESSALI, I. DENJOY
Département de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques sont des arythmies ventriculaires polymorphes de déclenchement adrénergique. Elles surviennent dans l'enfance et sont responsables de syncopes et de morts subites, en l'absence de toute anomalie morphologique cardiaque.

La mortalité des tachycardies ventriculaires catécholergiques en l'absence de traitement est très élevée, atteignant 30 à 50 % à l'âge de 30 ans. Il existe de plus une corrélation entre l'âge de survenue de la première syncope et la sévérité de la maladie avec un pronostic très péjoratif lorsque les pertes de connaissance surviennent très jeune.

Les bêtabloquants à fortes doses sont efficaces chez l'enfant dans la prévention des événements rythmiques graves, rendant rare l'indication d'un défibrillateur automatique implantable. Néanmoins, à l'adolescence ou chez le jeune adulte, l'implantation d'un défibrillateur automatique est à discuter chez les propositus avec antécédents de syncopes ou de mort subite récupérée.

L'enquête génétique est très importante dans ces familles à haut risque de mort subite.

La mort subite d'origine rythmique n'est pas fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Des arythmies ventriculaires polymorphes ou des fibrillations ventriculaires se rencontrent au cours du syndrome du QT long, du syndrome de Brugada, des torsades de pointe à couplage court et des tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC). Les TVC sont des arythmies ventriculaires rares mais de diagnostic relativement aisé pour peu qu'on y pense tant les circonstances des symptômes et les signes électrocardiographiques sont caractéristiques. Le premier cas a été rapporté en 1975 par Philippe Coumel, suivi par la première description d'une série de 21 patients en 1995 [1].

Le but de ce travail est de rappeler les principales caractéristiques diagnostiques, les données génétiques actuelles, les éléments de surveillance et de traitement des TVC.

DIAGNOSTIC

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques sont caractérisées par des arythmies ventriculaires polymorphes de déclenchement adrénergique. Elles surviennent essentiellement chez des enfants et des adolescents et sont responsables de syncope et de mort subite en l'absence de toute anomalie morphologique cardiaque [1]. L'électrocardiogramme (ECG) de repos, enregistré en dehors des épisodes de tachycardie ventriculaire (TV), est souvent normal. La mortalité des TVC en l'absence de traitement est très élevée, atteignant 30 à 50 % à l'âge de 30 ans. Il existe une corrélation entre l'âge de survenue de la première syncope et la sévérité de la maladie avec un pronostic très péjoratif lorsque les pertes de connaissance surviennent très jeune.

Ce syndrome est caractérisé par des tachycardies polymorphes survenant chez des enfants ou des adolescents en l'absence de toute anomalie cardiaque morphologique. Elles se produisent dans des circonstances bien particulières, telles que des efforts violents survenant dans un contexte émotionnel, et sont responsables de syncopes, voire de mort subite. Elles peuvent également survenir en piscine et entraî-

Fig. 1 : *Aspects électrocardiographiques des TV catécholergiques. L'ECG basal (contrôle) est normal. Les extrasystoles ventriculaires apparaissent alors que la fréquence sinusale atteint 120 battements par minute en raison de la perfusion d'isoprénaline. La fréquence et la complexité de ces arythmies se majorent au fur et à mesure que le rythme cardiaque accélère, passant d'extrasystoles ventriculaires monomorphes isolées à des salves de TV polymorphes, puis à des salves de TV bidirectionnelles. L'arythmie disparaît avec l'arrêt de la perfusion d'isoprénaline.*

ner des noyades. Exceptionnelles chez le nourrisson, la première syncope survient en moyenne vers 8 ans alors que le diagnostic est souvent fait vers l'âge de 10 ans, soulignant le fréquent retard diagnostique. En effet, les syncopes s'accompagnent souvent de convulsions et sont reliées à tort à une comitialité, expliquant en partie le retard diagnostique moyen de 2 ans.

L'ECG de repos montre dans la moitié des cas une bradycardie sinusale (< 60/mn) inhabituelle chez l'enfant et un intervalle QTc le plus souvent normal. C'est le Holter et surtout l'épreuve d'effort qui permettent de faire le diagnostic. En effet, le trouble du rythme apparaît avec une séquence caractéristique et stéréotypée au cours de l'effort (***fig. 1***) : tachy-

cardie sinusale, ensuite rythme jonctionnel actif 110-130/mn, apparition d'ESV pour une fréquence seuil qui est en général aux alentours de 135/mn, tout d'abord monomorphes et isolées, dont le nombre augmente avec la fréquence cardiaque ; puis apparition d'ESV polymorphes, le plus souvent à type de retard droit et d'axe variable, répétitives. Enfin, aspect très caractéristique de tachycardie ventriculaire bidirectionnelle, puis polymorphes (ressemblant à des torsades de pointes). Le retour en rythme sinusal se fait avec l'arrêt de l'effort selon une séquence inverse avec parfois des passages transitoires en tachycardie atriale. Les troubles du rythme ventriculaire peuvent également être induits par une perfusion d'isoprotérénol. Les TVC surviennent donc dans des conditions de sollicitation du système adrénergique avec déclenchement de syncopes et peuvent aboutir à une fibrillation ventriculaire.

C'est l'un des diagnostics différentiels de la dysplasie arythmogène du ventriculaire droit dans laquelle on a une atteinte du ventricule droit à la scintigraphie en contraste de phase ou à l'IRM. Cela peut-être également un diagnostic différentiel de certaines formes de QT long congénital, surtout lorsque le QT est "limite" et l'ECG de repos indemne de troubles du rythme ventriculaire.

LES BASES GENETIQUES

Les bases génétiques des TVC ont été récemment élucidées avec la mise en évidence d'un locus associé à la maladie sur le chromosome 1 (1q42) [2]. Depuis, plusieurs équipes ont découvert des mutations transmises de façon autosomique dominante dans le gène codant pour le récepteur à la Ryanodine de type 2 (RyR2) [3-5]. Plus récemment, deux équipes ont rapporté des formes de TVC avec consanguinité associées à des mutations homozygotes dans le gène de la calséquestrine 2 (CASQ2) [4, 6], qui code pour une protéine impliquée dans la liaison avec le calcium, située elle aussi dans le réticulum endoplasmique. Des mutations autosomiques dominantes dans le gène de l'ankyrine B ont été récemment identifiées chez des patients présentant des syncopes et des TVC [7].

Comme d'autres anomalies rythmiques héréditaires, les TVC en rapport avec des mutations dans RyR2 ont une expressivité clinique variable. Parmi les sujets génétiquement atteints de notre série, 20 % ne présentaient aucune arythmie ventriculaire durant l'épreuve d'effort et étaient totalement asymptomatiques [2]. Nous avons retrouvé une large prédominance féminine chez ces porteurs sains (80 %) ce qui est en accord avec les données récentes ayant mis en évidence le sexe masculin comme facteur de risque d'événements cardiaques chez des patients avec des mutations dans RyR2 [6, 8]. Néanmoins, un phénotype normal (pas d'antécédent de syncope, épreuve d'effort maximale négative) chez des sujets avec mutation dans RyR2 ne garantit pas l'absence de syncopes et de mort subite durant le suivi [9].

POINTS FORTS

- **Arythmies ventriculaires polymorphes se déclenchant à l'effort ou lors d'un stress.**
- **Ces arythmies surviennent chez l'enfant ou l'adolescent.**
- **Elles sont responsables de syncopes et de morts subites en l'absence de toute anomalie morphologique cardiaque.**
- **Intervalle QT normal mais bradycardie sinusale fréquente.**
- **L'aspect de tachycardie ventriculaire bidirectionnelle est très caractéristique.**
- **Clé de voûte du traitement : les bêtabloquants et une parfaite observance thérapeutique.**
- **Importance de l'analyse génétique familiale.**

GENES IMPLIQUES DANS LES TACHYCARDIES VENTRICULAIRES CATECHOLERGIQUES

Les anomalies dans les 3 gènes RyR2, CASQ2 et ANKB sont retrouvées chez 50 % seulement des patients porteurs de TVC.

• *RyR2*

Le récepteur cardiaque à la Ryanodine (RyR2) est situé dans le réticulum sarcoplasmique (RS) des cardiomyocytes. Il est l'un des canaux calciques impliqués dans le relargage du calcium à partir du RS, le contrôle de l'homéostasie calcique intracellulaire et la contraction du muscle cardiaque. Des mutations dans RyR2 ont été identifiées chez les patients porteurs de TVC et seraient responsables d'environ 40 % des cas. La transmission des mutations dans RyR2 se fait sur un mode autosomique dominant.

Des mutations dans RyR2 ont été également identifiées chez des patients porteurs d'une forme rare de dysplasie ventriculaire droite arythmogène (ARVD2).

• *CASQ2*

Beaucoup plus rares, des mutations dans le gène de la calséquestrine (CASQ2) ont été identifiées chez des patients por-

teurs de TVC. Le phénotype des patients atteints ne diffère pas selon les différents types de mutations dans CASQ2 ni d'ailleurs avec les patients porteurs de mutations dans RyR2. La transmission des mutations dans CASQ2 se fait selon un mode autosomique récessif.

● ***Ankyrine B***

Mohler *et al*. ont décrit des TV polymorphes d'effort dans une famille ayant une forme particulière de syndrome du QT long, LQT4, due à une mutation du gène codant pour l'ankyrine B (AnkB) [10]. Des études ultérieures ont montré des aspects d'arythmie ventriculaire typiques de TVC avec néanmoins un intervalle QT normal. Des travaux ultérieurs ont montré que des mutations dans AnkB suppriment la possibilité de restaurer l'homéostasie calcique [7].

● ***KCNJ2***

Des mutations dans KCNJ2 ont été rapportées dans le syndrome d'Andersen [11], qui associe à un degré variable des arythmies ventriculaires polymorphes, une paralysie périodique et des anomalies dysmorphiques. Des mutations hétérozygotes dans KCNJ2 peuvent entraîner des arythmies ventriculaires polymorphes, mais la relation entre la stimulation adrénergique et ces arythmies ventriculaires n'a pas été clairement établie.

PHYSIOPATHOLOGIE DES TV CATECHOLERGIQUES

Les aspects de tachycardie ventriculaire bidirectionnelle décrits au cours des TVC peuvent être observés au cours des intoxications digitaliques. Cela a conduit à émettre l'hypothèse d'anomalies de l'homéostasie calcique avec une surcharge calcique intramyocytaire par relargage de calcium à partir du RS. Les TV polymorphes seraient induites par des post-dépolarisations tardives secondaires à cette surcharge calcique diastolique. Le potentiel diastolique seuil du myocyte déclenchant une dépolarisation a d'autant plus de chances d'être atteint que la fréquence ventriculaire est élevée et la surcharge en calcium est importante.

Une mutation humaine de RyR2 a été réexprimée dans un modèle de souris (mutation R4497C) [12, 13]. Dans ce modèle de souris, il a été montré une tendance à un relargage spontané de calcium dans le cytosol et des TV bidirectionnelles ont pu être enregistrées.

Des données expérimentales suggèrent que les mutations dans CASQ2 modifient les propriétés de stockage calcique du RS et déstabilisent les échanges calciques. Cela peut conduire à l'apparition de post-dépolarisations tardives sous l'influence de l'isoprénaline [14].

TRAITEMENT

Le traitement bêtabloquant est le traitement de première intention. Les bêtabloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque ont transformé le pronostic de ce syndrome. Le nadolol, bêtabloquant à demi-vie longue, est particulièrement efficace dans notre expérience. Les posologies utilisées dans le cadre des TVC dans la prévention des syncopes sont plus élevées, souvent le double de celles utilisées dans le syndrome du QT long congénital (1,8 mg/kg) [1, 15, 16]. La posologie est augmentée jusqu'à obtenir la suppression des phénomènes répétitifs. La persistance d'ESV isolées asymptomatiques sur les enregistrements Holter de contrôle est habituelle.

Néanmoins, il est probable que l'indication du DAI chez l'adolescent avec TVC incomplètement contrôlée par une posologie élevée de bêtabloquant doive être envisagée plus largement. Un DAI peut néanmoins avoir un effet proarythmique chez un patient porteur de TVC en raison du stress occasionné par un choc approprié ou a fortiori inapproprié [17, 18]. C'est la raison pour laquelle l'association avec le traitement bêtabloquant est indispensable afin d'éviter l'enclenchement d'un tel cercle vicieux. L'indication devra également toujours prendre en compte les complications psychologiques de ces implantations chez des sujets jeunes qui auront à subir de multiples réinterventions. Un suivi psychologique est en général très utile tant pour le jeune patient que pour sa famille.

Il existe une grande hétérogénéité des résultats des traitements bêtabloquants en termes de survie ou de prévention d'accidents syncopaux suivant les séries: 90 % dans notre série [16], 88 % d'après une synthèse de l'expérience mondiale, 41 % pour Sumitomo [19] et 54 % pour Priori [8]. Cette discordance apparente dans l'efficacité des bêtabloquants est probablement le reflet de différences dans les mutations, les posologies de bêtabloquant ou de biais de sélection des familles de TVC. A l'inverse, certains polymorphismes pourraient influencer le métabolisme des bêtabloquants. Il est donc nécessaire d'augmenter les séries prospectives afin de préciser l'efficacité des bêtabloquants.

La posologie maximale tolérée de bêtabloquant doit être prescrite et surveillée par des Holter et des épreuves d'effort répé-

tés afin de s'assurer que le seuil de fréquence sinusale déclenchant les arythmies ventriculaires n'est jamais atteint. En pratique, un bon bêtabloquage ne doit pas permettre de dépasser une fréquence sinusale de 130 battements par minute.

Dès que le diagnostic est confirmé, il est crucial d'informer le patient et sa famille de l'importance d'une parfaite compliance au traitement bêtabloquant étant donné le risque de mort subite chez les patients ayant une compliance médiocre. Le traitement bêtabloquant est également recommandé chez les sujets porteurs des mutations des TVC même s'ils sont phénotypiquement sains étant donné le risque d'accidents rythmiques.

CONCLUSION

Toute syncope d'effort ou survenue dans un contexte émotif, éventuellement accompagnée de convulsions, avec un ECG post-critique montrant une bradycardie sinusale et un intervalle QT normal, doit faire éliminer une TVC tout particulièrement s'il existe des antécédents de mort subite ou de symptômes cliniques identiques dans la famille.

Compte tenu du risque de mort subite en l'absence de tout traitement et de l'efficacité des bêtabloquants associés éventuellement à partir de l'adolescence au DAI, les enquêtes familiales avec dépistage des sujets présymptomatiques sont recommandées. ■

Bibliographie

1. Leenhardt A *et al*. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*, 1995 ; 91 : 1 512-9.

2. Swan H *et al*. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 34 : 2 035-42.

3. Priori SG *et al*. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2001 ; 103 : 196-200.

4. Lahat H *et al*. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia : clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation*, 2001 ; 103 : 2 822-7.

5. Laitinen PJ *et al*. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2001 ; 103 : 485-90.

6. Postma AV *et al*. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*, 2002 ; 91 : e21-6.

7. Mohler PJ *et al*. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004 ; 101 : 9 137-42.

8. Priori SG *et al*. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2002 ; 106 : 69-74.

9. Bauce B *et al*. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death : early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 341-9.

10. Mohler PJ *et al*. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*, 2003 ; 421 : 634-9.

11. Andelfinger G *et al*. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2002 ; 71 : 663-8.

12. Cerrone M *et al*. Bidirectional ventricular tachycardia and fibrillation elicited in a knock-in mouse model carrier of a mutation in the cardiac ryanodine receptor. *Circ Res*, 2005 ; 96 : e77-82.

13. Liu N *et al*. Arrhythmogenesis in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : insights from a RyR2 R4496C knock-in mouse model. *Circ Res*, 2006 ; 99 : 292-8.

14. Iyer V *et al*. Mechanisms of abnormal calcium homeostasis in mutations responsible for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*, 2007 ; 100 : e22-31.

15. Postma AV *et al*. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet*, 2005 ; 42 : 863-70.

16. Denjoy I *et al*. Tachycardies ventriculaires catécholergiques chez l'enfant. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2005 ; 98 : 506-12.

17. Mohamed U *et al*. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1 486-9.

18. Palanca V *et al*. Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Rev Esp Cardiol*, 2006 ; 59 : 1 079-80.

19. Sumitomo N *et al*. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*, 2003 ; 89 : 66-70.