

I Revues générales

Savoir reconnaître une tachycardie ventriculaire catécholergique

RÉSUMÉ : La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique (TVPC) est une arythmie héréditaire potentiellement mortelle qui se caractérise par l'apparition d'arythmies ventriculaires polymorphes dans le cadre d'un tonus adrénergique élevé, comme lors d'un exercice physique ou d'émotions fortes. La TVPC est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/10 000. Même s'il s'agit d'une entité rare, il est vital de la reconnaître à temps.

La TVPC joue un rôle important dans la mort subite chez les jeunes.



S. VENIER

Service de Cardiologie, Unité de Rythmologie,
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes,
LA TRONCHE.

Le premier cas de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique (TVPC) a été rapporté en 1975 [1] suivi par la série de patients de Leenhardt [2] en 1995. Les principales caractéristiques sont une TV polymorphe induite de manière reproductible lors d'un test d'effort, d'une perfusion d'isoprotérénol ou d'une émotion. La TVPC survient chez les enfants et les adolescents, plus rarement chez l'adulte, et provoque une syncope et une mort subite à un jeune âge en l'absence de maladie cardiaque structurale. La mortalité de la TVPC est extrêmement élevée, atteignant 31 % à l'âge de 30 ans en l'absence de traitement. La mort subite peut être révélatrice dans 10 à 20 % des cas [3].

La TVPC est une maladie rythmique caractérisée par un ECG de repos normal. Elle est causée principalement par une mutation au niveau du gène du récepteur à la ryanodine (*RYR2*) ou du gène de la protéine du réticulum sarcoplasmique (RS) calséquestrine 2 (*CASQ2*). Les mutations de *RYR2* sont responsables de la forme autosomique dominante; les mutations *CASQ2*, quant à elles, sont plus rares et responsables de forme récessive. D'autres gènes à l'étude

peuvent être impliqués. En 2019, 4 gènes supplémentaires de la maladie TVPC sont identifiés, l'ensemble représentant 60 à 70 % des cas. La cause génétique des autres cas cliniques de TVPC n'est pas encore connue. Les 6 gènes de la TVPC (*RYR2*, *CASQ2*, *TRDN*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*) codent pour des protéines qui sont directement impliquées dans la régulation de la libération de calcium par le RS pendant le couplage excitation-contraction [4].

L'ECG de base est normal, à l'exception d'une bradycardie sinusale qui peut être observée dans 20 % des cas. Bien que l'intervalle QT soit normal, la réponse anormale du QT au changement soudain de la fréquence cardiaque et les ondes U proéminentes au cours de l'exercice sont bien décrites. La réponse à l'exercice ou à la perfusion d'isoprotérénol est reproductible et pratiquement diagnostique : lorsque la fréquence cardiaque augmente, les arythmies auriculaires (y compris la fibrillation auriculaire) et les arythmies ventriculaires augmentent en gravité, allant des extrasystoles au bigéminisme ventriculaire, aux extrasystoles multifocales, TV bidirectionnelle et TV polymorphe rapide mais elles déclenchent rarement une FV. Les

patients présentant une TVPC ont un cœur structurellement normal.

■ Caractéristiques ECG

1. ECG de repos

L'ECG de repos est le plus souvent normal, sans allongement ou raccourcissement de l'intervalle QT, ni allongement du temps de conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire ou trouble de la repolarisation. Une bradycardie sinusale et une onde U peuvent parfois être observées.

2. ECG en tachycardie

À l'ECG, la TV catécholergique se manifeste par une TV bidirectionnelle, une TV polymorphe (TVP) ou une fibrillation ventriculaire (FV). La TV bidirectionnelle est caractérisée par des QRS présentant un axe alternant de 180 degrés à chaque battement (*fig. 1*).

Cependant, la TV typique bidirectionnelle n'est pas observée chez tous les patients. On ne peut la documenter que dans 35 % des cas seulement, la majeure partie étant représentée par la TV polymorphe. La TVP est une tachyarythmie ventriculaire avec un QRS changeant qui peut s'arrêter spontanément (provoquant une syncope si elle dure plus de quelques secondes) ou se détériorer en FV, provoquant un arrêt cardiaque (*fig. 2*).

Dans la TVPC, contrairement à d'autres TV polymorphes comme la torsade de pointe, le QRS conserve une certaine régularité ou reproductibilité [5]. Le trouble du rythme s'aggrave progressivement au fur et à mesure de l'augmentation de la charge appliquée lors du test d'effort. L'arythmie ventriculaire apparaît en général lorsque la fréquence cardiaque atteint 110-130/min. Initialement, des extrasystoles ventriculaires (ESV) polymorphes, un bigémisme ventriculaire, des salves d'ESV polymorphes puis une

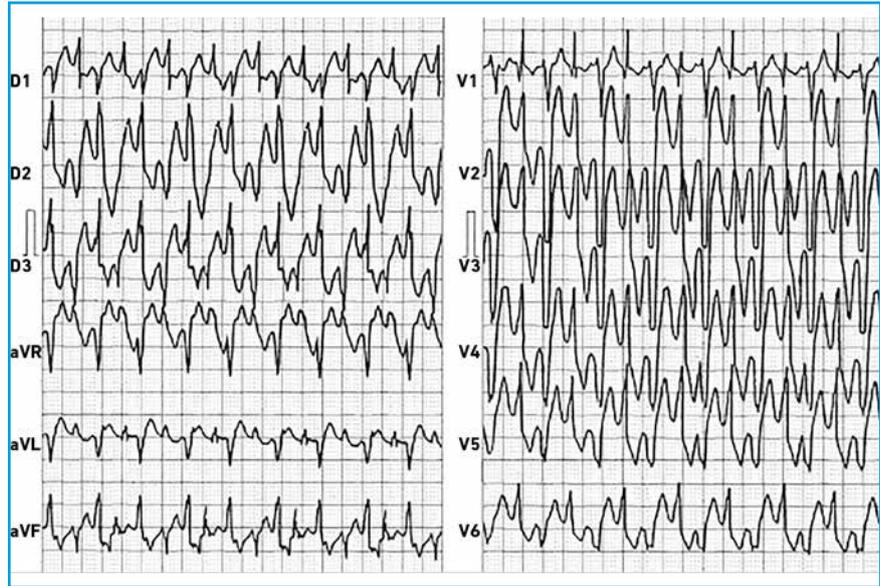


Fig. 1 : Tachycardie bidirectionnelle.



Fig. 2 : TVP se dégradant en FV.



Fig. 3 : Évolution des troubles du rythme au cours de l'effort chez une patiente porteuse d'une mutation RYR2. ECG de repos (A), ESV monomorphes en début d'exercice (B), TV non soutenue bidirectionnelle au pic de l'exercice (C) puis TV bidirectionnelle suivie d'une TV polymorphe cédant spontanément à l'arrêt de l'effort (D). D'après [5].

Revue générale

tachycardie polymorphe ou bidirectionnelle apparaissent, généralement dans cet ordre, au fur et à mesure que la charge du test d'effort augmente (**fig. 3**) [6].

Quand l'exercice est stoppé, les troubles du rythme régressent progressivement jusqu'à disparaître en phase de récupération. Si l'exercice est poursuivi, la TV bidirectionnelle dégénère en TV polymorphe et en FV. Des troubles du rythme supraventriculaire type fibrillation auriculaire (FA) ou salves atriales peuvent survenir au cours de l'effort précédant les troubles du rythme ventriculaire.

Diagnostic de TVPC

Le diagnostic de TVPC peut être difficile en raison de la normalité de l'ECG de repos et des examens d'imagerie (échographie, IRM cardiaque). L'étude électrophysiologique n'apporte pas non plus d'éléments diagnostiques. Le diagnostic clinique est basé sur la clinique et les symptômes (syncopie ou mort subite récupérée), l'histoire familiale, la réponse à l'exercice ou au test pharmacologique (à l'adrénaline ou l'isoprotérénol). Une arythmie ventriculaire pourra être observée au Holter, au test d'effort ou au test pharmacologique chez 80 % des patients. Une TVPC doit être suspectée lorsqu'un épisode syncopal induit par l'exercice ou l'émotion survient chez un enfant ou un jeune patient avec un ECG de repos normal et une absence de cardiopathie structurale. Elle doit être suspectée dans tous les cas de FV idiopathique et de mort subite récupérée inexplicquée, *a fortiori* s'il existe un élément déclencheur adrénergique.

1. Le test d'effort

Le test d'effort standardisé est l'étape la plus importante pour diagnostiquer une TVPC. Le test d'effort démasque une arythmie ventriculaire dans presque 80 % des cas. Le trouble du rythme commence généralement à apparaître lorsque la fréquence cardiaque en rythme sinu-

sal atteint au moins 110-130/min. L'aggravation progressive du trouble du rythme durant le test d'effort est un signe pathognomonique de la TVPC [7].

2. Le test pharmacologique

Le test à l'adrénaline peut permettre de démasquer les ESV et la tachycardie ventriculaire polymorphe. Il aide au diagnostic quand l'épreuve d'effort n'est pas contributive. Krahn *et al.* ont retrouvé une meilleure sensibilité du test à l'adrénaline par rapport au test d'effort dans leur population pour dépister la TVPC [8]. D'autres études retrouvent une sensibilité moindre du test à l'épinéphrine [9]. Le test pharmacologique ne doit pas remplacer le test d'effort mais venir en complément diagnostique chez des patients sélectionnés.

Le Holter ECG standard fait également partie du bilan diagnostique. Le Holter implantable type Reveal peut être envisagé dans le cadre d'un bilan de syncopie inexplicquée suspecte si les autres tests n'ont pas permis de faire le diagnostic.

3. Caractéristiques ECG des ESV pendant le test d'effort

Lors du test d'effort, un bigéminisme ou trigéminisme ventriculaire survient

POINTS FORTS

- L'ECG de repos est le plus souvent normal dans la TVPC. Une bradycardie et une onde U peuvent être présentes.
- Les ESV bigéminées ou trigéminées, en salves, la TV bidirectionnelle et la TV polymorphe sont les troubles du rythme observés lors du test d'effort ou du test pharmacologique. Ils régressent rapidement en phase de récupération.
- Des troubles du rythme supraventriculaire peuvent être observés (fibrillation atriale, tachycardie atriale).
- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, familiaux, génétiques, la pierre angulaire du diagnostic restant le test à l'effort.

en général avant la TV, l'ESV peut fréquemment avoir un aspect de type retard gauche avec un axe inférieur. L'intervalle de couplage des ESV est relativement long (> 400 ms) [10]. Sy *et al.* ont décrit que le battement initial de la TV présentait un couplage long et un QRS large > 120 ms [11]. Sumitomo *et al.* ont également rapporté que la chambre de chasse VD était une zone d'ectopie ventriculaire initiatrice avec aspect de BBG chez les patients pédiatriques [12].

Les mutations de *RYR2* et de *CASQ2* provoquant une libération diastolique spontanée de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique [13-15], la libération diastolique spontanée de calcium est augmentée en particulier dans les conditions de stimulation β -adrénergique comme l'exercice. Cela peut expliquer l'apparition de TVPC à une charge de travail plus élevée (10 METS ou 130 WATTS), le bigéminisme et le trigéminisme au pic d'effort, et la disparition des ESV en 1 minute de récupération, et pendant la réactivation du tonus vagal. Chez les sujets sains indemnes de TVPC et présentant des ESV au test d'effort, les ESV induites par l'exercice tendent à être plus fréquentes dans la phase de récupération car les niveaux de norépinéphrine plasmatique périphérique continuent d'augmenter pendant plusieurs minutes

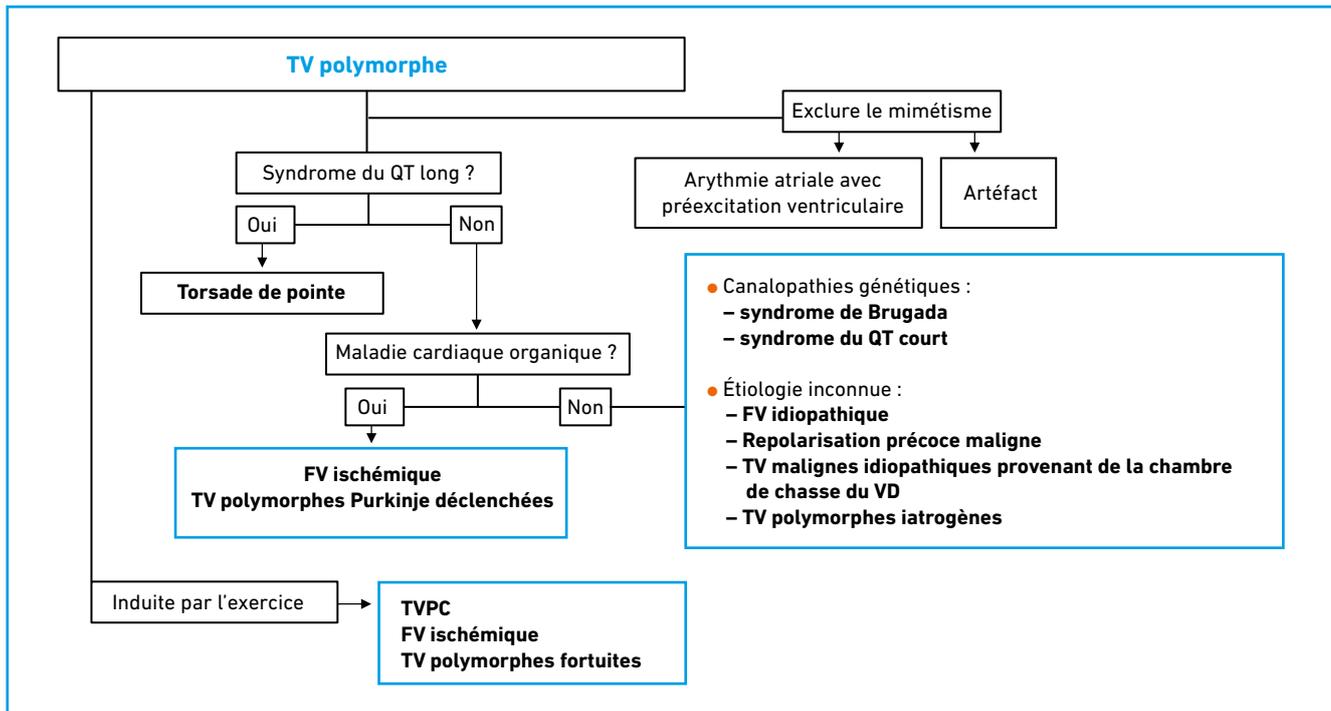


Fig. 4 : Diagnostics différentiels de TV polymorphe. D'après [3].

après l'arrêt de l'exercice et le tonus vagal est élevé dans la phase de récupération immédiate.

Plusieurs critères électrocardiographiques peuvent donc aider à distinguer une arythmie ventriculaire provenant de la TVPC par rapport aux sujets sains lors du test d'effort. Cette distinction repose sur plusieurs constatations telles que le nombre plus élevé d'ESV, la première apparition à une charge de travail supérieure à 10 METS, l'aspect BBG et l'axe inférieur, le bigémisme ou trigémisme au pic d'effort, la durée du QRS > 120 ms, l'intervalle de couplage > 400 ms et la disparition à la première minute de récupération.

■ Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) au stade précoce de la maladie quand les anomalies structurales ne sont pas encore visibles, le

syndrome du QT long (SQTL), le syndrome d'Andersen-Tawil lorsque les autres signes du syndrome sont absents ou très discrets, les FV ischémiques ou idiopathiques. La **figure 4** résume les différents diagnostics étiologiques de TV polymorphes.

1. FV ischémique induite par l'exercice

Les patients présentant des lésions coronaires serrées peuvent développer une FV ischémique durant une épreuve d'effort. Les caractéristiques ECG sont similaires à celles de la FV ischémique décrite au cours d'un infarctus aigu et le diagnostic est alors posé pendant le bilan coronaire.

2. La TV polymorphe induite par l'exercice de découverte fortuite

Les patients ne souffrant d'aucune maladie cardiaque peuvent développer de courtes séries de TV polymorphes lors des tests d'exercice de haute intensité, soit au moment du pic d'exercice, soit

pendant la période de récupération. En l'absence de maladie cardiaque ou de signes d'ischémie myocardique, cette arythmie n'est généralement pas reproductible même si des tests d'exercice d'intensité similaire sont répétés plusieurs fois. Dans la mesure où il s'agit d'une découverte fortuite, cette arythmie est considérée comme bénigne [3].

■ Conclusion

Le diagnostic précoce de la TVPC est crucial compte tenu du risque élevé de mort subite chez les patients non traités. L'examen diagnostique clé reste le test d'effort. Il faut savoir reconnaître les troubles du rythme associés à la maladie (TV bidirectionnelle, polymorphe, ESV) avec des *triggers* qui peuvent provenir de la chambre de chasse VD ou VG. Le test d'effort peut être complété par un test pharmacologique au cas par cas, par un Holter, le tout intégré dans le contexte clinique et familial. Le bilan génétique viendra compléter le diagnostic.

I Revues générales

BIBLIOGRAPHIE

1. REID DS, TYNAN M, BRAIDWOOD L *et al.* Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J*, 1975;37:339-344.
2. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I *et al.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*, 1995;91:1512-1519.
3. VISKIN S, CHORIN E, VISKIN D *et al.* Polymorphic Ventricular Tachycardia: Terminology, Mechanism, Diagnosis, and Emergency Therapy. *Circulation*, 2021;144:823-839.
4. WLEKLINSKI MJ, KANNANKERIL PJ, KNOLLMANN BC. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Physiol*, 2020;598:2817-2834.
5. YLÄNEN K, POUTANEN T, HIIPALA A *et al.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Eur J Pediatr*, 2010;169:535-542.
6. LIEVE KV, VAN DER WERF C, WILDE AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J*, 2016; 80:1285-1291.
7. MOHAMED U, NAPOLITANO C, PRIORI SG. Molecular and Electrophysiological Bases of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007;18:791-797.
8. KRAHN AD, GOLLOB M, YEE R *et al.* Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*, 2005;112:2228-2234.
9. MARJAMAA A, HIIPALA A, ARRHENIUS B *et al.* Intravenous Epinephrine Infusion Test in Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012;23: 194-199.
10. BLICH M, MARAI I, SULEIMAN M *et al.* Electrocardiographic Comparison of Ventricular Premature Complexes during Exercise Test in Patients with CPVT and Healthy Subjects: VPC AND CPVT. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015;38: 398-402.
11. SY RW, GOLLOB MH, KLEIN GJ *et al.* Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2011;8:864-871.
12. SUMITOMO N, HARADA K, NAGASHIMA M *et al.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*, 2003;89:66-70.
13. JIANG D, XIAO B, YANG D *et al.* RyR2 mutations linked to ventricular tachycardia and sudden death reduce the threshold for store-overload-induced Ca²⁺ release (SOICR). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:13062-13067.
14. DI BARLETTA MR, VIATCHENKO-KARPINSKI S, NORI A *et al.* Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2006; 114:1012-1019.
15. CERRONE M, NOUJAIM SF, TOLKACHEVA EG *et al.* Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*, 2007;101:1039-1048.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.