

## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **Tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC)**

Argumentaire

**Pr Antoine LEENHARDT**

Centre de référence Paris  
CHU Bichat - Claude-Bernard

**Pr Vincent PROBST**

Centre de référence Nantes  
CHU Nantes

**Pr Philippe CHEVALIER**

Centre de référence Lyon  
CHU de Lyon

**Janvier 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence Hôpital Bichat AP-HP, CHU Nantes, CHU de Lyon. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC)»

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>4</b>
<b>Argumentaire .....</b>	<b>5</b>
1. Stratégie de recherche bibliographique	5
2. Synthèse Bibliographique	5
2.1 Recommandations de bonne pratique	5
2.2 Revues systématiques de la littérature	7
2.3 Etudes Cliniques	14
2.4 Etudes de cas	24
<b>Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>26</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants .....</b>	<b>27</b>
<b>Annexe 3.....</b>	<b>27</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>27</b>

## Liste des abréviations

ACC/AHA	American Heart Association and American College of Cardiology
AMN	Analyse du Mode Normal
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
CALM3	Calmodulin 3
CASQ2	Calsequestrine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
DSCG	Dénervation Sympathique Cardiaque Gauche
ECG	Electrocardiogramme
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
FC	Fréquence Cardiaque
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FVI	Fibrillation Ventriculaire Idiopathique
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRS	Heart Rhythm Association
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LQTS	Long QT syndrome
MCS	Maladie Coronarienne Stable
MSC	Mort Subite Cardiaque
MSI	Mort Subite Inexpliquée
NA	Non Applicable
NGS	Next-generation sequencing
NR	Non Renseigné
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PKP2	Plakophiline 2
QOL	Quality Of Life
QTc	QT Corrigé
RyR2	gène codant le récepteur cardiaque de la ryanodine
Sd	Syndrome
SMSN	Syndrome de Mort Subite du Nourrisson
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STA	Syndrome Andersen-Tawil
SQTL	Syndrome du QT Long
TRDN	gène Triadine
TV	Tachycardie ventriculaire
TVC/TVPC	Tachycardie Ventriculaire Catécholergique

## Préambule

Le PNDS sur le TVC a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) repose sur le guide de la Haute Autorité de Santé « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » d'octobre 2012 ainsi que, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Un groupe de travail a été constitué par les Centres de Références des Maladies Cardiaques Héritaires ou Rares de l'Hôpital Bichat AP-HP, du CHU de Nantes et du CHU de Lyon. Après délimitation des thématiques devant être abordées dans le présent PNDS, une revue bibliographique a été réalisée. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, une première version du PNDS a été rédigée et soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Des réunions téléphoniques et physiques ont été organisées en cas de besoin.

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS Syndrome des TVC.

# Argumentaire

## 1. Stratégie de recherche bibliographique

Les TVC ont fait l'objet de nombreuses publications, nous nous sommes attachés essentiellement à une recherche des articles des 15 dernières années et notamment :

- Les Recommandations européennes établies par l'ESC (European Society of Cardiology) de 2015
- Lignes directrices de l'AHA-ACC-HRS pour la prise en charge des patients atteints d'arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite (2017)
- Les recommandations sur la pratique du sport de l'American Heart Association and American College of Cardiology (2015)
- Les consensus d'Experts de 2013 - Heart Rhythm Society, European Heart Rythm Association, Asia Pacific Heart Rhythm Society, American Heart Assocation... centrés sur les canalopathies
- Site internet : Filière Cardiogen, PubMed

## 2. Synthèse Bibliographique

### 2.1 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés) (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels (oui/non, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):1932-63.	Ecrire un consensus pour le diagnostic, la stratification du risque, et la gestion des patients ayant un syndrome d'arythmie primaire héréditaire	Oui	Effort collaboratif de 3 sociétés médicales représentant l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie-Pacifique : HRS, EHRA et APHR	non	SQTL Sd de Brugada TVPC Sd du QT court Repolarisation précoce Maladie de conduction cardiaque progressive Arrêt cardiaque inexpliqué : FV idiopathique Mort subite inexpliquée d'origine cardiaque : Sd de la mort subite inexpliquée et mort subite inexpliquée dans l'enfance Cliniques d'arythmie héréditaire	Recommandations sur le diagnostic et l'intervention thérapeutique Workflow et personnel impliqué dans la gestion des patients
Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and	Prise en charge des patients atteints d'arythmies ventriculaires et prévention de la mort subite d'origine cardiaque : le groupe de travail pour la gestion des patients atteints d'arythmies ventriculaires et pour la prévention de la	Oui	European Society of Cardiology (ESC)	non	Thérapies pour les arythmies ventriculaires Thérapies pour les patients souffrant de dysfonctionnement du ventricule gauche, avec ou sans insuffisance cardiaque Cardiomyopathies Sds d'arythmies primaires héréditaires Arythmies et cardiopathies congénitales en pédiatrie Tachycardies ventriculaires et	L'analyse sanguine et d'autres fluides corporels adéquatement collectés pour la toxicologie et la pathologie moléculaire est recommandée chez toutes les victimes de mort subite inexpliquée - Mise en place de défibrillateurs en accès public - Une discussion des questions de qualité de vie est recommandée avant l'implantation d'un DAI et pendant l'évolution de la maladie chez tous les patients - Recommandation: réévaluer la FEVG 6 à 12 semaines après l'infarctus du myocarde pour évaluer la nécessité éventuelle de l'implantation d'un DAI en prévention primaire - Le traitement par DAI est recommandé pour réduire les MCS chez patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique (classe II ou III de la NYHA) et une FEVG ≤35% après ≥3 mois de traitement optimal avec une espérance

<p>the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.</p>	<p>mort subite cardiaque</p>				<p>fibrillation ventriculaire avec cœurs structurellement normaux Cardiopathies inflammatoires, rhumatismales et valvulaires Risque rythmique dans certaines populations</p>	<p>de vie d'au moins 1 an avec un bon état fonctionnel - Étiologie ischémique et au moins 6 semaines après infarctus du myocarde - Eviter les sports de compétition chez les patients atteints d'ARVC. - Le flécaïnide doit être envisagé en plus des bêta-bloquants chez les patients ayant un diagnostic de TVC</p>
<p>Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2424-2428. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.042. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26542662.</p>	<p>Recommandations sur la pratique du sport chez des athlètes souffrant de canalopathies</p>	<p>Avis scientifique de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology</p>	<p>ACC/AHA</p>	<p>non</p>	<p>Athlètes atteints de maladies cardiovasculaires</p>	<p>Recommandations pour les athlètes présentant un doute/diagnostic : -une canalopathie cardiaque (Classe I ; Niveau de preuve C). -une canalopathie cardiaque (Classe I ; Niveau de preuve C). -une canalopathie latente (Classe IIa ; Niveau de preuve C). -un Sd de BrS -un Sd de repolarisation précoce -un Sd du QT court (classe IIb ; niveau de preuve C) -un SQTl symptomatique ou un SQTl électrocardiographiquement manifeste (Classe IIb ; Niveau de preuve C) -une TVC précédemment symptomatique ou une TVC avec des extrasystoles ventriculaires induites par l'exercice avec bigéminisme, doublets ou tachycardie ventriculaire non soutenue (classe III ; niveau de preuve C)</p>
<p>Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340. PMID: 30165544.</p>	<p>Les lignes directrices résumées et évaluent les preuves disponibles dans le but d'aider les professionnels de la santé à choisir les meilleures stratégies de gestion pour un patient individuel souffrant d'une condition donnée. Les lignes directrices et leurs recommandations devraient faciliter la prise de décision des professionnels de la santé dans leur pratique quotidienne</p>	<p>Oui</p>	<p>European Society of Cardiology</p>	<p>non</p>	<p>Médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, maladie thrombo-embolique veineuse pendant la grossesse et la puerpéralité, troubles hypertensifs, arythmies, cardiomyopathies et insuffisance cardiaque, coronaropathies, maladies coronariennes, maladies aortiques, cardiopathies congénitales et hypertension pulmonaire,</p>	<p>Les professionnels de santé sont encouragés à prendre pleinement en compte les lignes directrices de l'ESC dans l'exercice de leur jugement clinique ainsi que dans la détermination et la mise en œuvre de stratégies médicales préventives, diagnostiques ou thérapeutiques. Toutefois, les lignes directrices de l'ESC ne prévalent en aucune façon sur la responsabilité individuelle des professionnels de la santé de prendre des décisions appropriées et précises en tenant compte de l'état de santé de chaque patient et en consultant ce patient et son aidant lorsque cela est approprié et/ou nécessaire. Les lignes directrices de l'ESC ne dispensent pas non plus les professionnels de la santé de prendre soigneusement et pleinement en considération les recommandations ou lignes directrices officielles pertinentes et actualisées émises par les autorités de santé publique compétentes afin de gérer le cas de chaque patient à la lumière des données scientifiquement acceptées, conformément à leurs obligations éthiques et professionnelles respectives. Il est également de la responsabilité du professionnel de santé de vérifier les règles et réglementations applicables en matière de médicaments et de dispositifs médicaux au moment de la prescription.</p>
<p>Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011 Aug;8(8):1308-39.</p>	<p>Consensus d'experts sur l'état des tests génétiques pour les canalopathies et les cardiomyopathies.</p>	<p>NR</p>	<p>Effort collaboratif de 2 sociétés médicales représentant l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie-Pacifique : HRS, EHRA</p>	<p>non</p>	<p>non</p>	<p>Recommandations sur le diagnostic et l'intervention thérapeutique</p>
<p>Leenhardt A, Denjoy I, Messali A, Coquard C, Algalarrondo V, Dejode P, Extramiana F. Tachycardies ventriculaires catécholergiques. Cardiologie et Maladies Vasculaires Elsevier Masson 2020 :284-5.</p>	<p>Document qui rend compte des progrès considérables de la prise en charge des affections cardiovasculaires au cours des dernières années</p>	<p>oui</p>	<p>Document endossé par la Société Française de Cardiologie</p>	<p>non</p>	<p>affections cardiovasculaires</p>	<p>Synthèse actualisée de chacun des domaines de cette discipline particulièrement riche en évolutions tant en physiopathologie, en explorations qu'en traitements pharmacologiques, interventionnels et chirurgicaux.</p>

## 2.2 Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Oct;5(5):1044-52.	Discussions sur les thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques, alternatives aux $\beta$ -bloquants pour les arythmies cardiaques et plus particulièrement de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC)	NA	NA	Enfants sans maladie cardiaque présentant une arythmie ventriculaire	NA	Le diagnostic précoce de la TVPC est crucial compte tenu du risque élevé de mort subite chez les patients non traités et de la réponse relativement bonne aux $\beta$ -bloquants dans la majorité des cas, associés à une restriction d'exercice. Le dépistage familial par évaluation clinique et test génétique est obligatoire pour identifier les patients non diagnostiqués et les porteurs asymptomatiques qui sont à risque d'événements cardiaques et doivent être traités. Certaines nouvelles molécules, comme les inhibiteurs du canal RyR2, font l'objet d'études prospectives. La stratégie thérapeutique chez les patients atteints de TVPC sera peut-être modifiée dans les prochaines années, grâce aux résultats des études en cours.
Denjoy I, Maltret A, Lieve KV, van der Werf C, Leenhardt A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Dans : Clinical cardiogenetics (Third edition 2020), chap. 15, p 247. Baars, H.F., Doevendans, P.A.F.M., Houweling, A.C., van Tintelen, J.P. (Eds.), Springer Nature Switzerland AG 2020.	Synthèse des connaissances sur la TVCP (diagnostic, traitement, recherche de cas familiaux)	Oui	NA	enfants et adolescents	NA	La TVPC est un syndrome d'arythmie héréditaire rare mais grave, caractérisé par des tachyarythmies ventriculaires polymorphes pendant l'exercice ou l'émotion. La TVPC doit être envisagée chez toute personne présentant des arythmies ventriculaires à médiation adrénérgique ou des symptômes cardiaques, tels qu'une syncope ou un arrêt cardiaque induit par le stress ou l'émotion, ou des antécédents familiaux positifs pour de tels événements. La TVPC est causée par des mutations dans des gènes impliqués dans le cycle du calcium intracellulaire, en particulier 10 le récepteur de la ryanodine cardiaque (RYR2) dans la majorité des cas. Les $\beta$ -bloquants et les conseils sur le mode de vie constituent la pierre angulaire du traitement, tandis que la flécaïnide, la DSCG et l'implantation d'un DAI peuvent être indiqués chez les patients gravement atteints.
Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Prog Cardiovasc Dis. 2008 Aug;51(1):23-30.	Présentation de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) et des traitements	NR	NR	NR	NR	Le dépistage génétique moléculaire des gènes codant pour le récepteur de la ryanodine cardiaque et la calsequestrine est essentiel pour confirmer le diagnostic incertain de la TVPC À l'exception des $\beta$ -bloquants, aucun traitement pharmacologique d'une efficacité prouvée n'est disponible. Une partie des patients traités par $\beta$ -bloquants présentent tout de même des arythmies cardiaques et nécessitent éventuellement l'implantation d'un défibrillateur cardiovertible implantable pour prévenir un arrêt cardiaque.
Wilders R. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. ISRN Cardiol. 2012;2012:846171. doi: 10.5402/2012/846171. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23304551; PMCID: PMC3529486.	Etude de la mort subite du nourrisson (MSN) en bonne santé.	Oui	NA	Nouveaux nés	corrélations cliniques entre le syndrome du QT long et le Syndrome MSN, ainsi que par les analyses génétiques effectuées sur des cohortes de victimes du Syndrome MSN	En combinant les données des études de cohorte basées sur la population, on peut conclure qu'une victime du SMSN sur cinq est porteuse d'une mutation dans un gène lié aux canaux ioniques cardiaques et que la majorité de ces mutations ont un phénotype malin connu

Berg K. Multifocal ventricular extrasystoles with Adams-Stokes syndrome in children. Am Heart J. 1960;60(6):965-70.	NR	Non	Non	3 soeurs	Crises d'Adams-Stokes	Un trouble congénital du métabolisme du myocarde peut être présumé.
Wehrens XH. The molecular basis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: what are the different hypotheses regarding mechanisms? Heart Rhythm. 2007 Jun;4(6):794-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.12.016. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17556207; PMCID: PMC3046465.	Description des mécanisme moléculaire dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC)	Non	Non	Non	mutations héréditaires de RyR2 et de CASQ2	Deux variantes génétiques de cette maladie ont été décrites : une forme autosomique-dominante causée par des mutations dans le gène du récepteur de la ryanodine cardiaque (RyR2).2-4 et une forme récessive associée à des mutations homozygotes dans la calsequestrine (CASQ2). Les anomalies dans le contrôle de la libération de Ca2+ dans le réticulum sarcoplasmique constituent l'anomalie pathogénique centrale de la TVPC
Cerrone M, Napolitano C & Priori SG Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a paradigm to understand mechanisms of arrhythmias associated to impaired Ca2+ regulation. Heart Rhythm. 2009; 6: 1652-9. [PubMed: 19879546]	Description des connaissances sur les mécanismes arythmogènes impliquant une perturbation de l'homéostasie du Ca(2+) cardiaque.	Non	études sur les conséquences des mutations de RyR2 et de CASQ2 dans des systèmes cellulaires et des modèles de souris	NA	Physiopathologie de la TVPC	Cette voie de recherche a également conduit à l'identification de cibles thérapeutiques ayant un impact clinique potentiel pour réduire le fardeau de la mort subite dans la TVPC
Park SJ, Zhang D, Qi Y, Li Y, Lee KY, Bezzerides VJ, Yang P, Xia S, Kim SL, Liu X, Lu F, Pasqualini FS, Campbell PH, Geva J, Roberts AE, Kleber AG, Abrams DJ, Pu WT, Parker KK. Insights Into the Pathogenesis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia From Engineered Human Heart Tissue. Circulation. 2019 Jul 30;140(5):390-404. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.119.039711. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31311300; PMCID: PMC6750809.	La modélisation des arythmies humaines à l'aide de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites s'est concentrée sur les phénotypes de cellules individuelles. Cependant, les arythmies sont les propriétés émergentes des cellules assemblées en tissus, et l'impact des mutations héréditaires de l'arythmie sur les propriétés du tissu cardiaque humain au niveau tissulaire n'a pas été signalé.	Oui	NR	NA	Modèle de tissu humain fabriqué par ingénierie, basé sur l'optogénétique, de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique et édition du génome	Etude clarifiant la pathogenèse moléculaire et cellulaire de la TVPC et révèle un rôle critique de la réentrée dépendante de la protéine kinase II dépendante de la Ca2+-calmoduline dans le mécanisme de cette maladie à l'échelle tissulaire. Les auteurs pensent que cette approche sera utile pour modéliser d'autres arythmies cardiaques héréditaires et acquises.
Willis BC, Pandit SV, Ponce-Balbuena D, Zarzoso M, Guerrero-Serna G, Limbu B, Deo M, Camors E, Ramirez RJ, Mironov S, Herron TJ, Valdivia HH, Jalife J. Constitutive Intracellular Na+ Excess in Purkinje Cells Promotes Arrhythmogenesis at Lower Levels of Stress Than Ventricular Myocytes From Mice With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Circulation. 2016 Jun 14;133(24):2348-59. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.116.021936. Epub 2016 May 11. PMID: 27169737; PMCID: PMC4902321.	Dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC), Etude des mécanismes sous-jacents des cellules de Purkinje cardiaques qui semblent plus sensibles au dysfonctionnement du Ca2+ que les myocytes ventriculaires.	Oui	NA	Etude chez les souris TVPC	La cartographie optique simultanée du voltage et du Ca2+ dans les cœurs	Chez les souris TVPC, l'excès de Na+ intracellulaire constitutif des cellules de Purkinje favorise l'activité déclenchée et l'arythmogénèse à des niveaux de stress inférieurs à ceux des monocytes ventriculaires. Ensemble, ces résultats démontrent pour la première fois le rôle essentiel d'une protéine constitutive de l'enzyme CaSpF.
Sumitomo N. Are there juvenile and adult types in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia? Heart Rhythm. 2011 Jun;8(6):872-3.	Description des différents traitement dans le cadre de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	Oui	Revue de reference dans la TVCP	NA	NA	La flécaïnide peut remplacer les β-bloquants comme premier choix de médicaments chez certains patients atteints de TVPC. Le dantrolène pourrait être un autre médicament pour certains patients atteints de TVPC

Kozlovski J, Ingles J, Connell V, Hunt L, McGaughan J, Turner C, et al. Delay to diagnosis amongst patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Int J Cardiol. 2014 Oct 20;176(3):1402-4.	Diagnostique de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	NR	NR	NR	NR	Les recommandations actuelles de traitement de classe I comprennent un traitement par bêta-bloquant et un défibrillateur cardiovertreur implantable
Hazle MA, Shellhaas RA, Bradley DJ, Dick M, Lapage MJ. Arrhythmic channelopathy syndromes presenting as refractory epilepsy. Pediatr Neurol. 2013 Aug;49(2):134-7.	Revue de la pathophysiologie et des caractéristiques cliniques distinctives dans le syndrome du QT long et de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	Oui,	Le syndrome du QT long et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique.	NR	Pathophysiologie	Les canalopathies cardiaques peuvent être diagnostiquées à tort comme une épilepsie réfractaire alors qu'il s'agit en fait de syncopes convulsives. La connaissance et la suspicion de ces conditions arythmogènes peuvent accélérer le diagnostic et améliorer les résultats. Ils à été diagnostiqué une cancéropathie cardiaque à l'origine de la syncope et des crises réfractaires
van der Werf C, Wilde AAM. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: from bench to bedside. Heart Br Card Soc. 2013 Apr;99(7):497-504.	L'objectif de cet article est d'offrir une perspective sur la génétique moléculaire, la pathogénie de la maladie, le diagnostic clinique et génétique, les stratégies thérapeutiques et le pronostic de la TVPC.	Non	Revue d'études sur la TVCP	NA	NA	Malgré les progrès réalisés dans l'élucidation du contexte génétique, de la physiopathologie et des caractéristiques cliniques de la TVPC, des recherches supplémentaires sont nécessaires dans tous les domaines entre la paillasse et le lit du malade. Parmi les questions importantes qui doivent être abordées, citons les outils de stratification du risque, en particulier chez les porteurs asymptomatiques de mutations associées à la TVPC, le rôle des modificateurs génétiques et environnementaux du phénotype de la TVPC, et l'importance de la recherche sur les maladies cardiovasculaires. modificateurs génétiques et environnementaux du phénotype de la TVPC, et le contexte génétique des cas actuels de génotype négatif.
Faggioni M, van der Werf C, Knollmann BC. Sinus node dysfunction in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: risk factor and potential therapeutic target? Trends Cardiovasc Med. 2014 Oct;24(7):273-8.	Physiopathologie de la TVPC et du rôle du dysfonctionnement du nœud sinusal en tant que modulateur du risque d'arythmie et cible thérapeutique potentielle.	Non	NR	NR	Beta_bloquants	S'il est démontré que la stimulation auriculaire rapide prévient la TV induite par l'exercice chez les patients atteints de TVPC, il pourrait être possible de programmer automatiquement des fréquences auriculaires élevées pendant l'exercice en utilisant la fonction de réponse à la fréquence (38), et ainsi fournir une option de traitement non pharmacologique pour prévenir la mort cardiaque subite dans la TVPC.
Blich M, Marai I, Suleiman M, Lorber A, Gepstein L, Boulous M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. Pacing Clin Electrophysiol. 2015 Mar;38(3):398-402.	Évaluer si les caractéristiques électrocardiographiques des battements ventriculaires prématurés pendant l'épreuve d'effort standardisée distinguent les patients atteints de TVCP des sujets sains.	Oui	Patients TVCP	Non	Les caractéristiques électrocardiographiques	Plusieurs critères électrocardiographiques permettent de distinguer les battements ventriculaires prématurés issus de la TVCP par rapport aux sujets sains.
Faggioni M, Hwang HS, van der Werf C, Nederend I, Kannankeril PJ, Wilde AAM, et al. Accelerated sinus rhythm prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and in patients. Circ Res. 2013 Feb 15;112(4):689-97.	L'objectif est de tester l'hypothèse selon laquelle le TVCP est supprimé par la stimulation supraventriculaire.	Oui	Patients TVCP, nœud sinusal	NR	Utilisation des modèles de souris TVCP	Hypothétiquement, la stimulation auriculaire surmultipliée peut être une thérapie pour prévenir la tachycardie ventriculaire induite par l'exercice chez les patients souffrant de TVPC réfractaire au traitement.
Jabbari J, Jabbari R, Nielsen MW, Holst AG, Nielsen JB, Haunsø S, et al. New exome data question the pathogenicity of genetic variants previously associated with catecholaminergic	Etude des variants génétiques à l'origine de la TVPC.	Oui,	NR	NR	Utilisation d'une base de données de séquençage de l'exome et 4 outils de prédiction différents pour évaluer tous les variants faux sens précédemment associés à la TVPC et	Il a été identifié une surreprésentation substantielle des variants associés à la TVPC dans une grande base de données d'exome, ce qui suggère que ces variants ne sont pas nécessairement la cause monogénique de la TVPC.

polymorphic ventricular tachycardia. Circ Cardiovasc Genet. 2013 Oct;6(5):481-9.					avons comparé la prédiction des dommages protéiques entre les variants associés à la TVPC identifiés dans la base de donnée et les variants non identifiés	
Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Am J Hum Genet. 2012 Oct 5;91(4):703-12.	Analyse des mutations dans RYR2, codant pour le canal calcique sarcoplasmique cardiaque	Non	NR	NR	Analyse de liaison à l'échelle du génome et position des mutations de la calmoduline, ECG	Les mutations de la calmoduline peuvent provoquer une arythmie cardiaque grave et que les gènes de la calmoduline sont des candidats pour le dépistage génétique des cas individuels et des familles présentant une tachycardie ventriculaire idiopathique et une mort cardiaque subite inexplicée.
Ghovanloo MR, Atallah J, Escudero CA, Ruben PC. Biophysical Characterization of a Novel SCN5A Mutation Associated With an Atypical Phenotype of Atrial and Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. Front Physiol. 2020 Dec 22;11:610436. doi: 10.3389/fphys.2020.610436. PMID: 33414724; PMCID: PMC7783455.	Caractériser fonctionnellement la nouvelle variante du Nav1.5 et déterminer un lien possible entre le déclenchement du canal et le phénotype clinique.	Oui	NR	NR	ECG, voltage-clamp sur des cellules CHO transfectées, utilisation de modèles ventriculaires/atriaux	T18571 provoque probablement un gain net de fonction dans Nav1.5, qui peut à son tour conduire à une post-dépolarisation ventriculaire, prédisposant les porteurs à des tachy-arythmies.
Cerrone M, Montnach J, Lin X, Zhao YT, Zhang M, Agullo-Pascual E, Leo-Macias A, Alvarado FJ, Dolgalev I, Karathanos TV, Malkani K, Van Opbergen CJM, van Bavel JJA, Yang HQ, Vasquez C, Tester D, Fowler S, Liang F, Rothenberg E, Heguy A, Morley GE, Coetzee WA, Trayanova NA, Ackerman MJ, van Veen TAB, Valdivia HH, Delmar M. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. Nat Commun. 2017 Jul 24;8(1):106. doi: 10.1038/s41467-017-00127-0. PMID: 28740174; PMCID: PMC5524637.	Démontrer qu'en plus de son rôle dans l'adhésion cellulaire, PKP2 est nécessaire pour maintenir la transcription des gènes qui contrôlent le cycle du calcium intracellulaire	Oui	NR	une souris knockout PKP2 spécifique des cardiomyocytes	Souris PKP2-cKO, analyse du transcriptome, étude structurale, activité de RyR2	PKP2 contrôle l'expression des protéines impliquées dans le cycle du calcium dans le cœur des souris adultes, et que l'absence de PKP2 peut provoquer une arythmie dans un cœur structurellement normal.
van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. Europace. 2012 Feb;14(2):175-83.	Revue de toutes les études disponibles décrivant l'efficacité du traitement par $\beta$ -bloquants pour la prévention des événements arythmiques dans la TVPC. Revue sur les développements récents des autres options de traitement chronique pour les patients atteints de TVPC, notamment les inhibiteurs calciques, la flécaïnide, la dénervation sympathique du cœur gauche et les défibrillateurs cardioverters implantables.	Oui	Revue d'études	Revue d'études	Traitements passés en revue : traitement beta-bloquant, inhibiteurs calciques, flécaïnide, dénervation sympathique cardiaque gauche, défibrillateurs cardioverters implantables	Pour les patients que l'on pense être à haut risque d'événements arythmiques ou qui présentent effectivement des événements arythmiques malgré un traitement par beta -bloquant, plusieurs alternatives efficaces sont désormais disponibles et d'autres pourraient l'être dans un avenir proche. Ces alternatives pourraient diminuer le nombre d'implantations de défibrillateurs chez les patients atteints de TVPC. Cependant, cet objectif ne peut être atteint que par la diffusion des nouveaux développements dans ce domaine auprès de la communauté cardiologique.
Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecaïnide prevents catecholaminergic	Effet de la flécaïnide chez des souris et deux patients dans le cas d'une tachycardie ventriculaire	Oui	NR	NR	NR	Action inhibitrice de la flécaïnide sur les canaux RyR2 qui n'avait pas encore été reconnue et qui, avec l'inhibition des canaux Na <sup>+</sup> par la flécaïnide, a permis de cibler directement le

polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. Nat Med. 2009 Apr;15(4):380-3.	polymorphe catécholaminergique					mécanisme sous-jacent responsable de la TVPC11. Ce traitement ciblé par la flécaïnide a permis de prévenir la TVPC chez deux personnes qui étaient restées très symptomatiques sous traitement médicamenteux classique. La flécaïnide peut être proarythmogène dans certains cas (par exemple, après un infarctus du myocarde), et son utilisation systématique ne peut donc pas être recommandée tant que des études cliniques supplémentaires n'auront pas défini plus précisément ses risques et ses avantages chez les humains atteints de TVPC.
Bannister ML, Thomas NL, Sikkell MB, Mukherjee S, Maxwell C, MacLeod KT, et al. The mechanism of flecainide action in CPVT does not involve a direct effect on RyR2. Circ Res. 2015 Apr 10;116(8):1324-35.	Examiner en détail l'effet de la flécaïnide sur le canal RyR2 humain et établir si le blocage direct du flux ionique RyR2 physiologiquement pertinent par le médicament contribue à son efficacité thérapeutique dans le traitement clinique de la TVPC.	Oui	NR	NR	Utilisation de canaux RyR2 humains simples, isolement des myocytes ventriculaires, perméabilisation et imagerie des ondes et des impulsions de Ca2+.	L'action principale de la flécaïnide dans la TVPC ne se fait pas par une interaction directe avec le RyR2. Les données soutiennent un modèle d'action de la flécaïnide dans lequel la modulation Na(+)-dépendante de la manipulation intracellulaire du Ca(2+) atténue le dysfonctionnement de RyR2 dans la TVPC.
Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. Heart Rhythm. 2010 Aug;7(8):1161-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.046. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20541038.	Revue sur les β-bloquants, qui représentent souvent le premier traitement de choix, mais pas toujours suffisamment efficaces et une protection supplémentaire est nécessaire. Et sur l'utilisation généralisée du cardioverteur-défibrillateur implantable, dispositif très efficace qui est toutefois grevé d'un nombre important d'effets secondaires indésirables	Non	Non	Enfants et jeunes adultes	NR	Nécessité d'envisager pour les patients qui n'ont pas d'indication absolue pour un défibrillateur et pour lesquels le rapport bénéfice/risque n'est pas idéal, des stratégies alternatives, surtout si elles ne représentent pas un obstacle à l'implantation ultérieure d'un défibrillateur.
Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. Am Heart J. 1995 Oct;130(4):871-6.	Revue des traitement des arythmies pendant la grossesse est compliqué par les préoccupations relatives au bien-être du fœtus	Non	Non	Femmes enceinte	NR	L'utilisation sûre d'un défibrillateur cardioverteur implantable a été décrite.
Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chong K, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Okun N, Pastuck M, Vallée-Pouliot K. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. J Obstet Gynaecol Can. 2015 May;37(5):451-63. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30261-9. PMID: 26168107.	Mettre à jour et revoir les techniques et les indications du diagnostic génétique préimplantatoire et du dépistage génétique préimplantatoire.	Oui,	La littérature publiée a été récupérée par le biais de recherches dans The Cochrane Library et Medline en avril 2014 en utilisant un vocabulaire contrôlé approprié (aneuploïdie, blastocyste/physiologie, maladies génétiques, diagnostic préimplantatoire/méthodes, fécondation in vitro) et des mots clés (par exemple, diagnostic génétique préimplantatoire, dépistage génétique préimplantatoire, dépistage chromosomique complet, aCGH, microréseau SNP, qPCR et sélection des embryons).	non	Le diagnostic génétique préimplantatoire est une alternative au diagnostic prénatal pour la détection des troubles génétiques chez les couples qui risquent de transmettre une maladie génétique à leur progéniture. Le dépistage génétique préimplantatoire est proposé pour améliorer l'efficacité de la fécondation in vitro en dépistant l'aneuploïdie embryonnaire. Bien que le dépistage génétique préimplantatoire basé sur la FISH ait montré des effets négatifs sur le succès de la FIV, les nouvelles études utilisant la technologie de dépistage chromosomique complet semblent prometteuses.	Cette mise à jour informera les lecteurs des nouveaux concepts, orientations et technologies de la génétique préimplantatoire. Les principaux préjudices et coûts identifiés sont ceux des technologies de reproduction assistée.

Treff NR, Zimmerman RS. Advances in Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disease and Aneuploidy. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2017 Aug 31;18:189-200. doi: 10.1146/annurev-genom-091416-035508. Epub 2017 May 12. PMID: 28498723.	Presentation de la multitude de plateformes disponibles et de méthodologies utilisées dans les tests génétiques préimplantatoires contemporains	NR	NR	NR	NR	Ces progrès ont permis de mettre au point des méthodes améliorées pour les tests génétiques préimplantatoires, qui ont conduit à de meilleurs traitements de l'infertilité. Étant donné que l'aneuploidie représente l'anomalie génétique la plus courante chez l'homme, elle constitue la première ligne évidente de test diagnostique. Les nouvelles technologies, telles que l'épigénomique et la transcriptomique unicellulaires, permettront sans aucun doute de mieux comprendre et de développer de nouveaux biomarqueurs du potentiel reproductif des embryons humains préimplantatoires.
Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggreffe M, Cuneo BF, Wilde AAM. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jul 16;6(1):58. doi: 10.1038/s41572-020-0188-7. PMID: 32678103; PMCID: PMC7935690.	Description des connaissances sur les principales arythmies cardiaques héréditaires et notamment les TVPC	Non	Littérature existentes	NR	NR	Les recherches futures devraient se concentrer sur l'identification des gènes associés aux maladies et à d'autres facteurs de risque, sur une meilleure stratification du risque et, en particulier pour le syndrome de Brugada, sur des thérapies efficaces
Vaksmann G, Klug D. Efficacy of ivabradine to control ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol. 2018;41:1378-80	Efficacité et tolérance du traitement avec de l'ivabradine	Suppression des tachycardies ventriculaires polymorphes non soutenues et les couplets.	non	2 cas	Traitement avec flécaïnide et l'ivabradine	Chez ces deux patients, l'ivabradine en association avec le nadolol ou la flécaïnide a été bien tolérée et a réussi à supprimer les tachycardies ventriculaires polymorphes non soutenues et les couplets. Ainsi, l'ivabradine pourrait limiter le recours aux défibrillateurs cardioverters implantables ou à la dénervation sympathique cardiaque gauche chez les patients atteints de TVPC présentant des arythmies ventriculaires incontrôlables.
Tester DJ, Dura M, Carturan E, Reiken S, Wronska A, Marks AR, Ackerman MJ. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. Heart Rhythm. 2007 Jun;4(6):733-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.02.026. Epub 2007 Mar 3. PMID: 17556193; PMCID: PMC3332548.	L'objectif de cette étude était de déterminer le spectre et la prévalence des mutations de RyR2 dans une grande cohorte de cas de syndrome de la mort subite du nourrisson.	Oui, Analyse de l'ADN de tissu congelé de cas du syndrome MSN	Syndrome MSN	134 cas	PCR, chromatographie liquide haute performance, séquençage de l'ADN et analyse mutationnelle ciblée de RyR2	Un nouveau mécanisme pathogène pour le syndrome de la mort subite du nourrisson, dans lequel les mutations de RyR2 liées à ce syndrome modifient la réponse des canaux à la stimulation du système nerveux sympathique, de sorte que pendant le stress, les canaux deviennent perméables et peuvent ainsi déclencher des arythmies cardiaques mortelles.
Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MTE, Wiesfeld ACP, Alders M, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. Circulation. 2007 Oct 2;116(14):1569-76.	La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique est une maladie caractérisée par des arythmies ventriculaires déclenchées exclusivement sous stress adrénergique. Les autres caractéristiques comprennent une bradycardie de base et, chez certains patients, un déplacement de la graisse du ventricule droit	Oui	NR	6 membres de 2 familles différentes	Evaluation clinique pendant 15 ans	Il s'agit du premier rapport sur une grande délétion génomique dans RYR2, qui conduit à des phénotypes cliniques étendus (par exemple, dysfonctionnement du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, immobilisation auriculaire et cardiomyopathie dilatée). Ces caractéristiques n'avaient pas encore été associées à RYR2
Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 Feb;2(1):6-15.	Identification de critère pour donner la priorité à l'accès au dépistage génétique du syndrome du QT long, du syndrome de Brugada et de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique..	Oui	Probands dépisté génétiquement sur le gène du syndrome du QT long, mutation SCN5A, gène RyR2, membres non sélectionnés de la famille de victimes de mort cardiaque subite et de survivants de fibrillation	1394 patients	Dépistage génétique	Le génotypage peut être réalisé à un coût raisonnable chez les personnes ayant un diagnostic concluant de syndrome du QT long et de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique, et chez les patients présentant un ECG de syndrome de Brugada de type I avec bloc auriculo-ventriculaire. Ces patients doivent être prioritaires pour accéder aux tests génétiques.

			ventriculaire idiopathique			
Katz G, Khoury A, Kurtzwal E, Hochhauser E, Porat E, Shainberg A, et al. Optimizing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia therapy in calsequestrin-mutant mice. Heart Rhythm. 2010 Nov;7(11):1676-82.	Optimiser le traitement antiarythmique dans la TVPC héréditaire récessive causée par des mutations de la calsequestrine (CASQ2).	Oui	CPVT2	11 souris	La télémétrie du rythme cardiaque des souris a été obtenue au repos, pendant un exercice sur tapis roulant et après l'injection d'épinéphrine. Le protocole a été répété après l'injection de différents médicaments antiarythmiques. Les résultats ont ensuite été validés chez des patients humains.	Le vérapamil est très efficace contre l'arythmie induite par les catécholamines chez les souris présentant des mutations CASQ2 et peut potentialiser l'activité antiarythmique des β-bloquants chez les humains atteints de CPVT2 ( causée par des mutations à transmission récessive de la calsequestrine cardiaque CASQ2)
Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AAM, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. Heart Rhythm. 2016 Feb;13(2):443-54. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26385533.	Quantifier le taux de stimulations inappropriées et d'autres complications liées au cardioverteteur-défibrillateur implantable afin de pouvoir peser les avantages et les inconvénients	Oui	Revue de 63 études	4916 patients	Etude systématique et une méta-analyse des taux de stimulations	L'implantation d'un DAI comporte un risque important de stimulations inappropriées et de complications en milieu hospitalier et après la sortie de l'hôpital chez des patients relativement jeunes atteints de syndromes d'arythmie héréditaires. Ces données peuvent être utilisées pour mieux informer les patients et les médecins sur le risque attendu d'événements indésirables liés aux DAI et faciliter ainsi la prise de décision partagée.
Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Wang DW, Rhodes TE, George AL Jr, Schwartz PJ. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. Circulation. 2007 Jan 23;115(3):361-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658021. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210839.	Quantifier plus précisément la contribution des mutations du gène du syndrome du QT long et des variantes rares au SMSN.	Oui	Syndrome MSN	201 cas	Screening moléculaire de 7 gènes	9,5 % des cas diagnostiqués de SMSN sont porteurs de variants génétiques fonctionnellement significatifs dans les gènes du syndrome du QT long. La présente étude démontre que la mort subite par arythmie est un facteur important de la MSN.
Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). Hum Mol Genet. 2001 Feb 1;10(3):189-94.	Présentation de cartographie physique de la région critique de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène de type 2, l'exclusion de deux gènes candidats (actinine 2 et nidogène), l'élucidation de la structure génomique du gène du récepteur cardiaque de la ryanodine (RYR2) et l'identification de mutations de RYR2	Oui	NR	4 familles indépendantes.	PCR, screening de mutations	La détection des mutations de RyR2 causant la dysplasie ventriculaire droite arythmogène de type 2, ouvre la voie à la détection pré-symptomatique des porteurs de la maladie dans l'enfance, permettant ainsi un suivi et un traitement précoce.
Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. Am J Hum Genet. 2001 Dec;69(6):1378-84.	Description d'une mutation faux-sens dans une région hautement conservée du gène de la calsequestrine 2 (CASQ2) comme la cause potentielle de la forme autosomique récessive.	Oui, a partir de base de données	7 familles bédouine d'Israël	Séquencage des gènes	NR	Une mutation faux-sens dans une région hautement conservée du gène de la calsequestrine 2 (CASQ2) comme la cause potentielle de la forme autosomique récessive. La mutation, qui est en ségrégation complète dans sept familles bédouines touchées par la maladie, convertit un acide aspartique chargé négativement en une histidine chargée positivement, dans un domaine fortement chargé négativement, et est susceptible d'exercer son effet délétère en perturbant la liaison du Ca2+.

## 2.3 Etudes Cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<b>Epidemiologie, diagnostic</b>						
Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. <i>Circulation</i> . 1995 Mar 1;91(5):1512-9.	Diagnostic des tachyarythmies ventriculaires primaires et en particulier tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	Etude observationnelle	21 enfants	Les enfants ne présentaient pas de maladie cardiaque structurelle et un intervalle QT normal sur l'ECG de routine. Ils ont été adressés pour une syncope induite par le stress ou l'émotion liée à des tachyarythmies	Symptômes et les tachyarythmies polymorphes	Sous traitement par le bêta-bloquant approprié, les symptômes et les tachyarythmies polymorphes des patients ont disparu. Au cours d'une période de suivi moyenne de 7 ans, trois syncopes et deux morts subites sont survenues, probablement en raison de l'interruption du traitement.
Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: An Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> . 2015 Jun;8(3):633-42. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002217. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25713214; PMCID: PMC4472494.	Définir les résultats du traitement chez les enfants atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique.	Etude observationnelle et rétrospective	226 patients atteints de TVPC provenant de 27 centres pédiatriques	NA	Symptômes et traitements	Les β-bloquants ont été presque universellement initiés ; cependant, l'échec du traitement, la non-conformité et le dosage sous-thérapeutique ont souvent été rapportés. Les défibrillateurs cardioverters implantables étaient courants malgré les nombreuses complications liées à ces dispositifs. L'échec du traitement était rare chez le quart des patients sous flécaïnide. La dénervation sympathique cardiaque gauche n'est pas rare, bien que l'indication soit variable.
Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. <i>Circulation</i> . 2009 (May 12);119(18):2426-34.	Examen des caractéristiques cliniques de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique induit par le stress, en particulier l'incidence et les facteurs de risque des événements arythmiques.	Les patients recrutés étaient des probands et des membres de leur famille adressée aux centres d'étude pour des arythmies génétiques	101 patients	ECG à 12 dérivations, ECG Holter de 24 heures 24 heures, une échocardiographie bidimensionnelle et une épreuve d'effort	Evenements cardiaques, Symptômes tels que l'arrêt cardiaque avorté (ACA), la syncope avec ou sans crise et les palpitations.	Les événements cardiaques et les événements fatals ou quasi fatals n'ont pas été rares chez les patients probands atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique et les membres de la famille affectés au cours du suivi à long terme, même en prenant des bêta-bloquants, ce qui était associé à un taux d'événements plus faible. D'autres études évaluant les thérapies concomitantes sont nécessaires pour améliorer les résultats chez ces patients.
Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: An Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> . 2015 Jun;8(3):633-42. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002217. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25713214; PMCID: PMC4472494.	Evaluation des résultats du traitement chez les enfants atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique.	étude de cohorte rétrospective multicentrique de la Pediatric and Congenital Electrophysiology Society portant sur des patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique diagnostiquée avant l'âge de 19 ans.	226 patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique diagnostiquée avant l'âge de 19 ans	NA	Symptômes, evenements cardiaque, traitements	Cette étude démontre un phénotype malin et un long retard au diagnostic dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique. Les β-bloquants ont été presque universellement initiés ; cependant, l'échec du traitement, la non-conformité et le dosage sous-thérapeutique ont souvent été rapportés. Les défibrillateurs cardioverters implantables étaient courants malgré les nombreuses complications liées à ces dispositifs. L'échec du traitement était rare chez le quart des patients sous flécaïnide. La dénervation sympathique cardiaque gauche n'est pas rare, bien que l'indication soit variable.

<p>Horner JM, Ackerman MJ. Ventricular ectopy during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. Heart Rhythm. 2008 Dec;5(12):1690-4.</p>	<p>Le but de cette étude est de déterminer l'importance diagnostique de l'ectopie ventriculaire induite par l'exercice dans l'évaluation du syndrome du QT long</p>	<p>Etude retrospective des dossiers médicaux de 1998 à 2006 de patients présentant un syndrome du QT long et qui ont subi une épreuve d'effort sur tapis roulant</p>	<p>381 patients.</p>	<p>Un investigateur, en aveugle par rapport au génotype et au diagnostic posé, a évalué les tests d'effort pour détecter la présence d'une ectopie ventriculaire induite par l'exercice.</p>	<p>épreuve d'effort sur tapis roulant</p>	<p>Une ectopie ventriculaire induite par l'exercice dépassant les contractions ventriculaires prématurées simples a été observée chez moins de 10 % des patients orientés vers une évaluation du syndrome du QT long, dont 2 % des patients finalement considérés comme normaux.</p> <p>La bigéminité induite par l'exercice est fortement associée à la présence d'une maladie cardiovasculaire significative, mais elle est beaucoup plus susceptible d'indiquer une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique que un syndrome du QT long</p>
<p>Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I Noguer F, Mancini GMS, Guo W, Wang R, van den Heuvel F, Frohn-Mulder IME, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2019;16: 220-8.</p>	<p>Le but de l'étude est d'estimer la prévalence de la déficience intellectuelle et d'autres troubles du développement neurologique dans le TVCP associé à RYR2 (TVCP 1) et d'étudier les caractéristiques de ces patients.</p>	<p>Etude retrospective basé sur l'examen des dossiers médicaux de patients atteints de déficience intellectuelle et d'autres troubles du développement neurologique dans le TVCP associé à RYR2</p>	<p>421 patients, dans 12 centres,</p>	<p>NA</p>	<p>troubles du développement neurologique</p>	<p>L'étude indique que la déficience intellectuelle est plus prévalente chez les patients TVCP 1 (8%) que dans la population générale (1%-3%). Ce sous-groupe de patients TVCP1 révèle un phénotype cardiaque malin avec des arythmies supraventriculaires et ventriculaires marquées.</p>
<p>Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 Feb;23(2):194-9.</p>	<p>Estimation de la valeur prédictive de l'administration d'épinéphrine par voie intraveineuse chez les patients atteints de TVPC présentant une ectopie ventriculaire fréquente induite par l'exercice.</p>	<p>Etude de diagnostic TVCP sur des patients TVCP porteurs d'une mutation (RYR2), non confirmé génétiquement et des membres de la famille non affectés.</p>	<p>81 sujets</p>	<p>Tous les sujets ont subi un test d'effort maximal et un test de perfusion intraveineuse d'épinéphrine</p>	<p>Resultat des tests</p>	<p>La perfusion intraveineuse d'épinéphrine est peu sensible et ne doit pas être considérée comme une méthode alternative à l'épreuve d'effort maximale pour le diagnostic de la TVPC</p>
<p>Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. Circulation. 2011 Nov 15;124(20):2187-94.</p>	<p>Evaluation de l'utilisation d'un algorithme simple qui intègre les paramètres de l'ECG de repos et d'exercice pour le dépistage du syndrome du QT long chez les parents asymptomatiques</p>	<p>Etude chez des parents asymptomatiques au premier degré de probands génétiquement caractérisés.,</p>	<p>152 sujets de 5 centres</p>	<p>intervalles QT au repos, pendant l'exercice et pendant la récupération.</p>	<p>Resultat QTc</p>	<p>Un algorithme simple qui intègre le QTc au repos et à l'effort est utile pour identifier le syndrome du QT long chez les parents asymptomatiques.</p>
<p>Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz F FE, Centurión OA, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. Heart Rhythm. 2005; 2:569-74. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.02.011</p>	<p>Le but de cette étude était de définir le pourcentage de médecins dans les différentes disciplines de la médecine qui peuvent reconnaître un QT long lorsqu'ils en voient un</p>	<p>Présentation des ECG de deux patients atteints de SQTl et de deux femmes en bonne santé à 902 médecins (25 experts QT de renommée mondiale, 106 spécialistes de l'arythmie, 329 cardiologues et 442 non-cardiologues) de 12 pays. On leur a demandé de mesurer le QT, de calculer</p>	<p>4 personnes : 2 patients avec un SQTl, 2 femmes saines</p>	<p>NA</p>	<p>diagnostique</p>	<p>La plupart des médecins, y compris de nombreux cardiologues, ne peuvent pas calculer avec précision un QTc et ne peuvent pas identifier correctement un QT long.</p>

<p>Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. <i>Circulation</i>. 2001 Jan 16;103(2):196-200.</p>	<p>Dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique, démonstration que le gène du récepteur de la ryanodine cardiaque humain (hRyR2) comme est un candidat probable pour ce trouble arythmique génétiquement transmis.</p>	<p>Etude sur des patients présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique typique en l'absence d'anomalies cardiaques structurelles</p>	<p>12 patients</p>	<p>Test génétique</p>	<p>Mutation TyR2</p>	<p>Il est démontré que RyR2 est un gène responsable de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique</p>
Evolution						
<p>Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. <i>Heart Rhythm</i>. 2011 Jun;8(6):864-71.</p>	<p>caractériser les arythmies associées à la TVPC en ce qui concerne la provocation par l'exercice et les médicaments, les caractéristiques électrocardiographiques et l'association avec les résultats à long terme, et à explorer la relation entre l'âge et la présentation clinique.</p>	<p>Etude de suivi de patients</p>	<p>70 patients issus de 16 familles</p>	<p>Evaluation à l'aide d'exercices et d'une provocation sélective à l'adrénaline, et dépistage des mutations de RyR2.</p>	<p>syncope, VT, et mort subite</p>	<p>L'arythmie ventriculaire dans la TVPC est souvent initiée à partir de la région des voies de sortie. Malgré un traitement par <math>\beta</math>-bloquant et l'implantation sélective d'un DAI, des arythmies de rupture se produisent et peuvent être associées à des résultats indésirables.</p>
<p>Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, Bos JM, Lane CM, Stokke MK, Roston TM, Djupsjöbacka A, Wada Y, Denjoy I, Bundgaard H, Noguer FRI, Semsarian C, Robyns T, Hofman N, Tanck MW, van den Berg MP, Kammeraad JAE, Krahn AD, Clur SB, Sacher F, Till J, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Probst V, Leenhardt A, Horie M, Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate recovery after exercise is associated with arrhythmic events in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i>. 2020; 13(3):e007471. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32063070.</p>	<p>Evaluation pour savoir si la récupération de la fréquence cardiaque après un exercice maximal lors de l'épreuve d'effort est associée aux symptômes et aux arythmies ventriculaires.</p>	<p>Etude observationnelle rétrospective de patients <math>\leq 65</math> ans avec un exercice de test de stress sans médicaments antiarythmiques qui ont atteint au moins 80 % de leur FC maximale prédite par l'âge et le sexe.</p>	<p>187 patients</p>	<p>NA</p>	<p>Récupération de la fréquence cardiaque</p>	<p>Les patients souffrant de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique et présentant une récupération de la fréquence cardiaque plus élevée après l'exercice sont plus susceptibles d'être symptomatiques et de présenter des arythmies ventriculaires complexes au cours du premier test d'effort sans médicament antiarythmique.</p>
Grossesse						
<p>Ekholm EM, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. <i>Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc</i>. 1994 Aug;4(4):161-5.</p>	<p>Evaluation de la grossesse sur le contrôle autonome de l'hémodynamique</p>	<p>Etude</p>	<p>22 femmes enceintes</p>	<p>La manœuvre de Valsalva, le test de respiration profonde, le test orthostatique et le test de préhension isométrique</p>	<p>Fréquence cardiaque, respiration profonde, pression sanguine</p>	<p>Nous avons constaté que la grossesse modifiait la réponse de la fréquence cardiaque lors de la manœuvre de Valsalva, du test de respiration profonde et des tests orthostatiques. La différence de respiration profonde (<math>p = 0,03</math>) et le rapport max/min (<math>p = 0,03</math>) ont diminué pendant la grossesse, tandis que la fréquence cardiaque en position debout a augmenté (<math>p &lt; 0,0001</math>). La pression sanguine systolique et diastolique a augmenté après la position debout pendant la grossesse. Les réponses circulatoires à l'exercice isométrique n'ont pas été affectées par la grossesse. Les résultats montrent que la réactivité parasympathique est diminuée pendant la grossesse et qu'elle revient à la normale après l'accouchement.</p>

<p>Vogl SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, Husslein P. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. BJOG. 2006 Apr;113(4):441-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00865.x. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16489937.</p>	<p>Déterminer si le mode d'accouchement est associé à la réponse au stress endocrinien chez la mère et l'enfant</p>	<p>Etude observationnelle prospective chez des femmes nullipares avec des grossesses simples non compliquées à terme ont subi soit un travail spontané pour un accouchement vaginal, soit un accouchement par césarienne sans travail</p>	<p>103 femmes</p>	<p>Après l'accouchement, le sang et le cordon ombilical de la mère a été collecté pour déterminer les différentes hormones associées au stress.</p>	<p>Concentrations d'épinéphrine, de norépinéphrine, d'hormone adrénocorticotrope, de cortisol, de prolactine, de facteur de libération de la corticotrophine et de bêta-endorphine (BE).</p>	<p>Le mode d'accouchement et l'analgésie utilisée pendant la naissance sont associés à des réponses de stress endocrinien maternel et fœtal.</p>
<p>Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. Am J Cardiol. 2006 Apr 15;97(8):1206-12.</p>	<p>Détermination du taux de récurrence des arythmies pendant la grossesse chez les femmes souffrant de troubles du rythme cardiaque et d'examiner l'impact sur les issues fœtales et néonatales</p>	<p>Etude retrospective de 1990 à 2002 de femmes présentant des tachyarythmies avant la grossesse et ayant reçu des soins obstétricaux</p>	<p>73 femmes</p>	<p>Un modèle logistique multivarié a été utilisé pour identifier les facteurs prédictifs des complications fœtales</p>	<p>Calcul du taux de récurrence des arythmies</p>	<p>Chez les femmes présentant des troubles du rythme cardiaque préexistants, l'exacerbation de l'arythmie pendant la grossesse est fréquente. La récurrence de l'arythmie pendant la période antepartum augmente le risque de complications fœtales indésirables, indépendamment des autres facteurs de risque maternels et fœtaux.</p>
Génétique						
<p>Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2002 Jul 2;106(1):69-74.</p>	<p>Etude de la mutation dans le gène RyR2 chez des patients présentant des arythmies ventriculaires polymorphes documentées survenant lors d'un stress physique ou émotionnel et présentant un cœur normal</p>	<p>Etude retrospective chez des patients présentant des arythmies ventriculaires polymorphes documentées survenant lors d'un stress physique ou émotionnel et dont le cœur est normal.</p>	<p>30 patients atteints de la maladie génétique et des 118 membres de leur famille a été évalué.</p>	<p>Le phénotype clinique des participants a été évalué</p>	<p>Dépistage de mutation sur le gène RyR2</p>	<p>L'analyse génétique permet d'identifier deux groupes de patients : Les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique non génotypée sont principalement des femmes et deviennent symptomatiques plus tard dans la vie ; les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique RyR2 deviennent symptomatiques plus tôt, et les hommes ont un risque plus élevé d'événements cardiaques.</p>
<p>Paech C, Gebauer RA, Karstedt J, Marschall C, Bollmann A, Husser D. Ryanodine receptor mutations presenting as idiopathic ventricular fibrillation: a report on two novel familial compound mutations, c.6224T&gt;C and c.13781A&gt;G, with the clinical presentation of idiopathic ventricular fibrillation. Pediatr Cardiol. 2014 Dec;35(8):1437-41.</p>	<p>Identification de deux nouvelles mutations hétérozygotes fonctionnelles dans le gène du récepteur de la ryanodine 2 (RyR2) dans une famille atteinte de FIV</p>	<p>Etude descriptive chez une famille atteinte de fibrillation ventriculaire idiopathique</p>	<p>Famille atteinte de fibrillation ventriculaire idiopathique</p>	<p>Tests génétiques Diagnostique complet prélèvements sanguins</p>	<p>NA</p>	<p>Actuellement, les connaissances concernant la signification fonctionnelle des mutations génétiques sont en augmentation. L'exploration future de ces aspects fonctionnels pourrait donner un nouvel élan pour l'attribution d'un diagnostic spécifique de ces patients.</p>
<p>Kapplinger JD, Pundi KN, Larson NB, Callis TE, Tester DJ, Bikker H, et al. Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation. Circ Genomic Precis Med. 2018 Feb;11(2):e001424.</p>	<p>Examen des résultats du test génétique RYR2 chez des patients orientés vers des tests génétiques commerciaux et étude des facteurs ayant un impact sur l'interprétation des variants.</p>	<p>Analyse rétrospective sur données dépersonnalisées</p>	<p>1355 patients au total de certitude clinique variable et 60 706 témoins de l'Exome Aggregation Consortium</p>	<p>comparaisons de fréquence et de localisation des variants de RYR2</p>	<p>L'impact du phénotype clinique sur le rendement des variants RYR2 a été examiné.</p>	<p>Les recommandations actuelles des experts ont entraîné une utilisation accrue des tests génétiques RYR2 chez les patients présentant des phénotypes cliniques douteux. En utilisant la plus grande comparaison à ce jour entre des patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique et des témoins, cette étude met en évidence des variables importantes dans l'interprétation des variants pour surmonter le taux de fond de 3,2 % qui confond l'interprétation des variants RYR2.</p>

Rooryck C, Kyndt F, Bozon D, Roux-Buisson N, Sacher F, Probst V, et al. New Family With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Linked to the Triadin Gene. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2015 Oct;26(10):1146–50.	Description d'une famille présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe cathécholaminergique (TVPC) liée au gène Triadin	Etude descriptive	Etude sur les enfants d'une même famille	Test génétiques	Utilisation d'un panel NGS incluant 42 gènes impliqués dans la mort subite cardiaque	Chacune des mutations TRDN a été héritée d'un parent sain. Dans cette famille, les études génétiques ont permis de confirmer le diagnostic de TVPC chez les 2 frères et sœurs atteints et de diagnostiquer précocement le troisième enfant asymptomatique. Elles ont également permis de guider la stratégie thérapeutique dans cette famille.
Bhuiyan ZA, Hamdan MA, Shamsi ETA, Postma AV, Mannens MMAM, Wilde AAM, et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2007 Sep;18(10):1060–6.	Recherche de compréhension des phénotypes cliniques d'une nouvelle variante de TVPC et délimiter l'emplacement chromosomique du gène responsable de la TVPC	Etude descriptive d'une famille hautement consanguine	Famille arabe consanguine de 4 personnes	Etude du génome	Etude du génome	Identification d'une nouvelle forme autosomique récessive hautement maligne de TVPC et cartographie de ce trouble sur un intervalle de 25 Mo sur le chromosome 7p14-p22.
Swan H, Amarouch MY, Leinonen J, Marjamaa A, Kucera JP, Laitinen-Forsblom PJ, et al. Gain-of-function mutation of the SCN5A gene causes exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias. <i>Circ Cardiovasc Genet.</i> 2014 Dec;7(6):771–81.	Identification des déterminants génétiques et fonctionnels qui sous-tendent l'arythmie ventriculaire polymorphe induite par l'exercice	Etude de suivie pendant 10 ans	famille de 4 générations présentant une arythmie ventriculaire polymorphe induite par l'exercice	Tests genetiques, tests d'effort	Etudes de patch-clamp, séquençage de l'exome	Le gain de fonction de Nav1.5 (protéine du canal sodique) peut causer des formes familiales d'arythmies ventriculaires polymorphes induites par l'exercice.
Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RFJ, Faivre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2012 Jul 10;60(2):144–56.	Description d'un nouveau phénotype cardiaque familial et élucidation du mécanisme électrophysiologique responsable de la maladie.	Etude de patients affectés par des contractions prématurées ectopiques multifocales liées à Purkinje (MEPPC) caractérisées par des battements de jonction étroits et de rares battements sinusaux en concurrence avec de nombreuses contractions ventriculaires prématurées avec des schémas de bloc de branche droit et/ou gauche	Trois familles non apparentées comprenant 21 individus	Etudes électrophysiologiques invasives, traitement à l'hydroquinidine, études de patch-clamp, études in vitro et in silico	Cardiomyopathie, arythmie, mort subite, fonction contractile, fonction des canaux sodique	Un nouveau syndrome cardiaque lié au SCN5A, le MEPPC, a été identifié. La mutation SCN5A entraîne un gain de fonction du canal sodique responsable de l'hyperexcitabilité du système fasciculaire-Purkinje. Le syndrome MEPPC est sensible à l'hydroquinidine
Shauer A, Shor O, Wei J, Elitzur Y, Kucherenko N, Wang R, Chen SRW, Einav Y, Luria D. Novel RyR2 Mutation (G3118R) Is Associated With Autosomal Recessive Ventricular Fibrillation and Sudden Death: Clinical, Functional, and Computational Analysis. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2021 Mar 16;10(6):e017128. doi: 10.1161/JAHA.120.017128. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33686871	Etude du récepteur cardiaque de la ryanodine de type 2 (RyR2)	Investigation	Investigation sur une famille présentant 4 cas de fibrillation ventriculaire et de mort subite	Evaluation clinique, test génétique, tests physiologiques sur des cellules HEK 293 et le calcul de l'analyse du mode normal (AMN)	Fibrillation ventriculaire et à la mort subite	RyR2 G3118R est lié à la fibrillation ventriculaire et à la mort subite en mode d'héritage récessif et a un effet de gain de fonction sur la protéine. Malgré une localisation périphérique, il a un effet allostérique sur la stabilité des régions centrale et du pore de manière dose-effet

<p>Tester DJ, Ackerman JP, Giudicessi JR, Ackerman NC, Cerrone M, Delmar M, Ackerman MJ. Plakophilin-2 Truncation Variants in Patients Clinically Diagnosed With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Decedents With Exercise-Associated Autopsy Negative Sudden Unexplained Death in the Young. JACC Clin Electrophysiol. 2019 Jan;5(1):120-127. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.010. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30678776; PMCID: PMC6394846.</p>	<p>Determination des variantes radicales de la plakophiline-2 (PKP2) pouvant être à l'origine de certains cas de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) diagnostiquée cliniquement et de mort subite inexpliquée chez les jeunes (MSIJ) associée à l'exercice et n'ayant pas été autopsiée.</p>	<p>Etude descriptive de patients diagnostiqués cliniquement TVPC</p>	<p>ADN de 37 (18 vivants et 19 morts) patients non apparentés</p>	<p>NA</p>	<p>analyse mutationnelle du gène PKP2</p>	<p>Les données suggèrent que la progression de l'électropathie dépendante de PKP2 peut être indépendante des perturbations structurelles et peut précipiter un arrêt cardiaque soudain associé à l'exercice ou une mort cardiaque soudaine avant la présence d'une cardiomyopathie manifeste, qui imite cliniquement la TVPC. Par conséquent, les panels de tests génétiques de la TVPC et de la maladie de Huntington devraient désormais inclure la PKP2.</p>
<p>van der Werf C, Nederend I, Hofman N, van Geloven N, Ebink C, Frohn-Mulder IME, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Aug 1;5(4):748-56.</p>	<p>Présentation de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) comme syndrome d'arythmie héréditaire associé à des mutations du gène du récepteur de la ryanodine cardiaque (Ryr2)</p>	<p>Etude de suivi</p>	<p>116 parents de 15 familles</p>	<p>NA</p>	<p>Characterisation clinique, arythmies, mutation Ryr2</p>	<p>Les porteurs d'une mutation de Ryr2 présentent une diversité phénotypique marquée. La grande majorité des porteurs de mutation ne présentent pas de signes de maladie supraventriculaire. Il a également été observé une association significative entre la localisation de la mutation et la gravité de la maladie, les parents porteurs de mutations dans le domaine de formation du canal C-terminal présentant un phénotype plus sévère.</p>
<p>Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. Mayo Clin Proc. 2012 Jun;87(6):524-39.</p>	<p>Test génétique post-mortem du syndrome du QT long et de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique du canal cardiaque (autopsie moléculaire).</p>	<p>Etude de cohorte de cas de mort subite inexpliquée (MSI)</p>	<p>173 autopsies</p>	<p>PCR</p>	<p>gènes susceptible d'être liés au syndrome du QT long (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 et KCNE2) et une analyse ciblée du gène associé à la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique de type 1)-(RYR2)</p>	<p>L'autopsie moléculaire du canal cardiaque devrait être envisagée dans l'évaluation des SUD négatifs à l'autopsie. Plusieurs observations intéressantes de génotype-phénotype peuvent donner un aperçu des rendements attendus des tests génétiques post-mortem pour le SUD et aider à sélectionner les cas ayant le plus grand potentiel de découverte de mutation et à orienter les efforts de tests génétiques.</p>
<p>Wangüemert F, Bosch Calero C, Pérez C, Campuzano O, Beltran-Alvarez P, Scornik FS, et al. Clinical and molecular characterization of a cardiac ryanodine receptor founder mutation causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2015 Jul;12(7):1636-43.</p>	<p>Identification de la cause génétique de la TVPC d'une famille, traiter préventivement et caractériser cliniquement des individus porteurs de la mutation, et à caractérisation fonctionnelle des mécanismes pathogènes de la mutation.</p>	<p>Etude de suivi</p>	<p>1404 parents d'une famille</p>	<p>Des tests génétiques, un test sériel sur tapis roulant d'exercice (ETT) et une surveillance Holter, ainsi que des études fonctionnelles in vitro comprenant la sensibilité à la caféine et l'activité de libération de calcium induite</p>	<p>Resultats des tests</p>	<p>L'étude soutient l'utilisation de tests génétiques pour identifier les individus à risque de mort subite cardiaque afin d'entreprendre des interventions prophylactiques. Ainsi que les mécanismes pathogènes de p.G357S_Ryr2 qui semblent dépendre de la stimulation β-adrénergique</p>
<p>Rooryck C, Kyndt F, Bozon D, Roux-Buisson N, Sacher F, Probst V, et al. New Family With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Linked to the Triadin Gene. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Oct;26(10):1146-50.</p>	<p>Etude de diagnostic de la TVPC</p>	<p>Etude descriptive famille présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) liée au gène Triadin</p>	<p>1 famille de patients TVCP</p>	<p>Test génétique</p>	<p>arythmies</p>	<p>Les études génétiques ont permis de confirmer le diagnostic de TVPC chez les 2 frères et sœurs atteints et de diagnostiquer précocement le troisième enfant asymptomatique. Elles ont également permis de guider la stratégie thérapeutique dans cette famille.</p>

<p>Gomez-Hurtado N, Boczek NJ, Kryshtal DO, Johnson CN, Sun J, Nitu FR, Cornea RL, Chazin WJ, Calvert ML, Tester DJ, Ackerman MJ, Knollmann BC. Novel CPVT-Associated Calmodulin Mutation in CALM3 (CALM3-A103V) Activates Arrhythmic Ca Waves and Sparks. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016 Aug;9(8):10.1161/CIRCEP.116.004161 e004161. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004161. PMID: 27516456; PMCID: PMC4988333.</p>	<p>Identification et caractérisation des mutations de la calmoduline (CaM) chez des patients présentant un génotype négatif mais un diagnostic clinique de TVPC.</p>	<p>Etude exploratoire</p>	<p>12 patients</p>	<p>Analyse mutationnelle des régions codantes de CALM1, CALM2 et CALM3, mesure in vitro de l'affinité de liaison CaM-Ca<sup>2+</sup> (Ca), liaison RyR2-CaM, manipulation du Ca, courant Ca de type L (LTCC) et durée du potentiel d'action.</p>	<p>Nouvelle mutation.</p>	<p>Découverte d'une nouvelle mutation TVPC dans le gène CALM3 qui partage des caractéristiques fonctionnelles avec des mutations établies associées à la TVPC dans CALM1. Une petite proportion de A103V-CaM est suffisante pour évoquer des troubles arythmogènes du Ca via une dysrégulation de RyR2, ce qui explique l'hérédité autosomique dominante.</p>
<p>Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, Jaye A, Evans JM, FitzPatrick DR, Evans MJ, Fleming P, Jeffrey I, Cohen MC, Tfelt-Hansen J, Simpson MA, Behr ER, Ackerman MJ. Cardiac Genetic Predisposition in Sudden Infant Death Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 20;71(11):1217-1227. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.030. PMID: 29544605.</p>	<p>Cette étude visait à déterminer le spectre et la prévalence des mutations associées aux maladies cardiaques génétiques comme base monogénique potentielle du syndrome de la mort subite du nourrisson</p>	<p>Etude de cohorte du syndrome MSN</p>	<p>419 cas</p>	<p>séquençage entier de l'exome et analyse ciblée de 90 gènes de susceptibilité aux maladies cardiaques héréditaires</p>	<p>Identification de variant "potentiellement informative", associée à des maladies cardiaques génétique</p>	<p>Les variantes ultra-rare et non synonymes dans les principaux gènes associés à la cancéropathie cardiaque étaient surreprésentées dans les cas de MSN chez les nourrissons d'origine européenne</p>
<p>Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, et al. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. Europace. 2014 Nov;16(11):1646-54.</p>	<p>Cette étude a pour but de dépister la délétion de l'exon 3 du gène RYR2 chez des personnes avec une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique, de caractériser sa pathologie clinique et de confirmer le réarrangement génomique.</p>	<p>Etude de cohorte de patients potentiellement TVCP</p>	<p>24 patients</p>	<p>L'analyse génétique conventionnelle basée sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR) n'a pas identifié de mutations dans les exons codants de RYR2 chez ces probands. Ils ont été examinés en utilisant l'amplification multiplex par sonde dépendante de la ligature (MLPA). Chez les probands identifiés avec une délétion de l'exon 3 de RYR2, l'emplacement précis de la délétion a été identifié par des méthodes de PCR quantitative et de séquençage direct.</p>	<p>Présentation de la délétion de l'exon 3 du gène RYR2</p>	<p>La délétion de l'exon 3 de RYR2 est fréquemment associée à la cardiomyopathie de non-compaction du ventricule gauche. Par conséquent, la détection de la délétion offre une nouvelle modalité pour prédire le pronostic des patients atteints de cette cardiomyopathie avec arythmies ventriculaires/atriales, en particulier chez les enfants.</p>
<p>Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding W-G, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. Circ Cardiovasc Genet. 2012 Jun;5(3):344-53.</p>	<p>Investigation des caractéristiques cliniques et biophysiques des porteurs de la mutation KCNJ2 présentant des "STA atypiques".</p>	<p>Etude sur des patients présentant un Syndrome Andersen-Tawil (STA) typique (≥2 caractéristiques du STA) et atypique (seulement 1 des caractéristiques du STA ou une TVPC)</p>	<p>57 patients</p>	<p>Isolation d'ADN et analyse des mutations, corrélation génotype-phénotype, mutagenèse in vitro, expériences électrophysiologiques, immunocytochimie, ECG</p>	<p>ventricular arrhythmias</p>	<p>Le dépistage du gène KCNJ2 dans les phénotypes atypiques des syndromes d'Andersen-Tawil revêt une importance clinique car plus de la moitié des porteurs de mutation expriment des phénotypes atypiques, malgré la gravité de leur arythmie.</p>

<p>Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, Hofman N, Bikker H, van Tintelen JP, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 24;54(22):2065-74.</p>	<p>Détermination du spectre et de la prévalence des mutations du récepteur cardiaque de la ryanodine codé par RYR2 dans les cas de syncope à l'effort et d'intervalle QT corrigé normal (QTc)</p>	<p>Etude chez des patients diagnostiqués cliniquement TVPC u avec un diagnostic initial de syndrome du QT long induit par l'exercice mais avec un QTc &lt;480 ms et un test génétique du syndrome du QT long négatif par la suite.</p>	<p>155 patients</p>	<p>PCR, chromatographie liquide à haute performance et séquençage de l'acide désoxyribonucléique</p>	<p>Analyse mutationnelle de tous les exons de RYR2</p>	<p>Des mutations possibles dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique de type 1 dans RYR2 ont été identifiées dans près de la moitié de cette cohorte ; 45 des 105 exons traduits sont maintenant connus pour abriter des mutations possibles. Si l'on considère qu'environ 65 % des cas positifs pour cette tachycardie de type 1 seraient découverts par l'analyse sélective de 16 exons, il convient d'envisager une stratégie de ciblage étagée pour les tests génétiques du CPVT.</p>
<p>Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. Hum Mol Genet. 2012 Jun 15;21(12):2759-67.</p>	<p>Recherche des mutations dans les partenaires protéiques physiologiques de RyR2 et de CSQ2</p>	<p>Etude de cohort sur patients atteints de TVPC ne présentant aucune mutation détectée dans ces deux gènes.</p>	<p>97 patients</p>	<p>Évaluation clinique, analyse génétique, plasmides, virus et anticorps, culture cellulaire, transfection et traitement, souris et transduction in vivo, RT-PCR, western blot et statistiques.</p>	<p>Identification de mutation du gène TRDN</p>	<p>Identification du gène TRDN (triadine) comme un nouveau gène responsable d'une forme autosomique récessive de la TVPC. Les mutations identifiées dans les deux familles conduisent à l'absence de la protéine, démontrant ainsi l'importance de la triadine pour la fonction normale du complexe de libération du calcium cardiaque chez l'homme.</p>
<p>Traitement : Beta Bloquant</p>						
<p>Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with <math>\beta</math>1-selective <math>\beta</math>-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2016 Feb;13(2):433-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.029. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26432584.</p>	<p>Exploration de l'incidence et la gravité des arythmies ventriculaires chez les patients atteints de TVPC avant l'instauration d'un traitement par <math>\beta</math>-bloquants, lorsqu'ils sont traités par des <math>\beta</math>-bloquants <math>\beta</math>1-sélectifs et lorsqu'ils sont traités par nadolol.</p>	<p>Etude de patients présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC)</p>	<p>34 patients</p>	<p>3 épreuves d'effort sur vélo chez chaque patient : (1) avant l'initiation du traitement par <math>\beta</math>-bloquants, (2) après 6 semaines de traitement par <math>\beta</math>-bloquants <math>\beta</math>1-sélectifs et (3) après 6 semaines de traitement par nadolol.</p>	<p>Fréquence cardiaque au repos</p>	<p>L'incidence et la sévérité des arythmies ventriculaires ont diminué pendant le traitement par nadolol par rapport au traitement par <math>\beta</math>1-sélectif <math>\beta</math>-bloquants. Les <math>\beta</math>1-sélectifs <math>\beta</math>-bloquants n'ont pas modifié l'incidence ou la gravité des arythmies par rapport à l'absence de traitement.</p>
<p>Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, Denjoy I, Sorensen KB, Ohno S, Roses-Noguer F, Aiba T, Maltret A, LaPage MJ, Atallah J, Giudicessi JR, Clur SB, Blom NA, Tanck M, Extramiana F, Kato K, Barc J, Borggrefe M, Behr ER, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Zorio E, Swan H, Kammeraad JAE, Krahn AD, Davis A, Sacher F, Schwartz PJ, Roberts JD, Skinner JR, van den Berg MP, Kannankeril PJ, Drago F, Robyns T, Haugaa KH, Tavacova T, Semsarian C, Till J, Probst V, Brugada R, Shimizu W, Horie M, Leenhardt A, Ackerman MJ, Sanatani S, van der Werf C, Wilde AAM. An International Multi-Center Cohort Study on <math>\beta</math>-blockers for the Treatment of Symptomatic Children with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Circulation. 2021 Dec 7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018. Epub ahead of print. PMID: 34874747.</p>	<p>Effet de différents <math>\beta</math>-bloquants dans le traitement des enfants symptomatiques atteints de TVPC</p>	<p>Analyse de Deux registres internationaux de patients atteints de TVPC, des enfants symptomatiques porteurs du variant RYR2 .</p>	<p>329 patients</p>	<p>analyses de régression de Cox</p>	<p>Critère principal : la première occurrence d'une mort cardiaque soudaine, d'un arrêt cardiaque soudain, d'une stimulation de défibrillateur implantable approprié ou d'une syncope. Critère secondaire : la première occurrence de l'un critère principal à l'exception de la syncope.</p>	<p>Les <math>\beta</math>-bloquants sélectifs de B1 ont été associés à un risque significativement plus élevé d'événements arythmiques chez les enfants symptomatiques atteints de TVPC par rapport aux <math>\beta</math>-bloquants non sélectifs, en particulier le nadolol. Le nadolol, ou le propranolol si le nadolol n'est pas disponible, devrait être le <math>\beta</math>-bloquants préféré pour traiter les enfants symptomatiques atteints de TVPC.</p>

Swan H, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005 Feb;16(2):162-6.	Examen de l'influence des inhibiteurs calciques, le vérapamil et le magnésium, sur les arythmies ventriculaires induites par l'exercice chez les patients présentant des mutations du gène RyR2.	Etude de patients TVPC porteurs d'une mutation de RyR2 et sous traitement par bêtabloquant	6 patients	épreuve d'effort à quatre reprises : au départ, après perfusion de vérapamil et de sulfate de magnésium, et enfin, sans intervention	épreuve d'effort	La première démonstration in vivo qu'un antagoniste des canaux calciques, le vérapamil, peut supprimer les complexes ventriculaires prématurés et les salves ventriculaires non soutenues dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique causée par des mutations de RyR2. Modifier la manipulation anormale du calcium par des antagonistes du calcium pourrait avoir une valeur thérapeutique.
Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2007 Sep;4(9):1149-54.	Déterminer si l'association d'un inhibiteur calcique et de bêta-bloquants permettrait de mieux prévenir les arythmies ventriculaires pendant l'exercice que les bêta-bloquants seuls, étant donné que les mutations à l'origine de la TVPC entraînent une surcharge calcique intracellulaire.	Etude de patients présentant une ectopie ventriculaire induite par l'exercice malgré un traitement par bêta-bloquant	5 patients atteints de TVPC et un patient atteint de TV polymorphe et de cardiomyopathie hypertrophique	Un exercice limité aux symptômes a d'abord été effectué pendant le traitement maximal par bêta-bloquant et répété après l'ajout de vérapamil oral	tachycardie ventriculaire	Les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques pourraient être meilleurs que les bêtabloquants seuls pour prévenir les arythmies induites par l'exercice dans la TVPC.
Traitement : flécaïnide						
Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, et al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2017 Jul 1;2(7):759-66.	Déterminer si la flécaïnide dosée à des niveaux thérapeutiques et ajoutée au traitement par bêta-bloquant est supérieure au traitement par bêta-bloquant seul pour la prévention des arythmies induites par l'exercice dans la TVPC.	Etude multicentrique, randomisée simple aveugle, croos-over (flécaïnide versus placebo)	14 patients	Les patients ont reçu de la flécaïnide par voie orale ou un placebo deux fois par jour	Le critère principal d'évaluation des arythmies ventriculaires à l'effort a été comparé entre le groupe flécaïnide et le groupe placebo	La flécaïnide associée à un bêta-bloquant a réduit de manière significative l'ectopie ventriculaire pendant l'exercice, par rapport au placebo associé à un bêta-bloquant et au bêta-bloquant seul.
van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2011 May 31;57(22):2244-54.	Evaluation de l'efficacité et la sécurité de la flécaïnide en complément d'un traitement médicamenteux conventionnel chez des patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC).	étude rétrospective avec examen des dossiers de tous les patients	33 patients porteurs du génotype TVPC ayant commencé un traitement par flécaïnide	NA	Réduction des arythmies ventriculaires lors des tests d'effort.	Les résultats suggèrent que le flécaïnide est un traitement sûr et efficace pour réduire les arythmies ventriculaires chez la majorité des patients atteints de TVPC qui présentent des arythmies ventriculaires induites par l'exercice malgré un traitement conventionnel.
Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, et al. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2013 Apr;10(4):542-7.	Etude de l'efficacité de la flécaïnide chez les patients atteints de TVPC de génotype négatif.	Etude de patient pour lesquels le traitement conventionnel n'a pas permis de contrôler les arythmies ventriculaires	12 patients présentant une TVPC de génotype négatif	Initiation du traitement par Flecainide tests d'effort	événements d'arythmie (mort cardiaque soudaine et arrêt cardiaque avorté	La flécaïnide a été efficace chez les patients présentant une TVPC de génotype négatif, ce qui suggère que la libération spontanée de Ca(2+) par les canaux de la ryanodine joue un rôle dans la sensibilité à l'arythmie, comme chez les patients présentant une TVPC de génotype positif.
Khoury A, Marai I, Suleiman M, Blich M, Lorber A, Gepstein L, et al. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2013 Nov;10(11):1671-5.	Description d'expérience sur l'association de la flécaïnide et des bêta-bloquants chez les patients à haut risque atteints de CPVT2.	Etude descriptive	10 patients atteints de CPVT2 qui présentaient des caractéristiques à haut risque	Traitement combiné par la flécaïnide et les bêta-bloquants. Test d'effort	Symptome, arythmies, tachycardie ventriculaire.	La flécaïnide peut prévenir complètement l'arythmie ventriculaire pendant l'exercice et prévenir partiellement les stimulations récurrentes de DAI chez les patients à haut risque atteints de CPVT2.

Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, AlAhmari T, Roston TM, Wilde AA, Krahn AD, Sanatani S. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of $\beta$ -blockade. Heart Rhythm. 2016; 13(12):2022-2028. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.10.011.	Serie de cas indiquant que la flécaïnide peut avoir un potentiel en monothérapie dans le traitement de la TVPC et souligne que les bêta-bloquants peuvent être mal tolérés chez les patients atteints de TVPC.	Etude de cohorte de patients avec utilisation d'une variété de $\beta$ -bloquants	8 patients sans cardiopathie structurale et avec diverses mutations pathogènes de RyR2.	Transition des $\beta$ -bloquants au flécaïnide en 2 à 8 semaines.	Evenements	Les beta-bloquants restent le traitement de première intention dans la TVPC, cependant, il est mal toléré chez certains. La flécaïnide peut être envisagée car mieux tolérée. Des essais cliniques plus importants sont encore nécessaires pour déterminer l'efficacité en monothérapie.
Traitement : dénervation sympathique						
Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015 Oct;8(5):1151-8.	Documenter les conséquences physiques et psychologiques et la satisfaction des patients après une dénervation sympathique cardiaque gauche dans le Syndrome du QT long ou de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique.	Etude de suivi de patient ayant subi une dénervation sympathique cardiaque gauche	40 patients avec syndrome du QT Long et 7 patients avec TVPC	Chirurgie : dénervation sympathique cardiaque gauche par vidéo-assistance thoracoscopique	Questionnaire de qualité de vie	Malgré la morbidité importante résultant de la dénervation sympathique du cœur gauche, les patients atteints de SQT et de TVPC présentent des niveaux élevés de satisfaction postopératoire.
De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. Circulation. 2015 Jun 23;131(25):2185-93. [PubMed: 26019152]	Etude sur la dénervation sympathique cardiaque gauche (DSCG) comme thérapie supplémentaire utile dans la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC).	Etude de suivi de patient ayant subi une dénervation sympathique cardiaque gauche	63 patients	Chirurgie	Evènements cardiaques, implantation de Défibrillateur	La dénervation sympathique cardiaque gauche est une intervention antibrillatoire efficace pour les patients atteints de TVPC. Lorsque la syncope survient en dépit d'un traitement médical optimal, la dénervation sympathique cardiaque gauche pourrait être considérée comme l'étape suivante plutôt qu'un défibrillateur cardiovertreur implantable et pourrait compléter ces derniers chez les patients présentant des stimulations récurrentes.
Antiel RM, Bos JM, Joyce DD, Owen HJ, Roskos PL, Moir C, Ackerman MJ. Quality of life after videoscopic left cardiac sympathetic denervation in patients with potentially life-threatening cardiac channelopathies/cardiomyopathies. Heart Rhythm. 2016 Jan;13(1):62-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.001. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341607.	Examen des effets de la dénervation sympathique cardiaque gauche sur la qualité de vie (QOL).	Etude sur la qualité de vie des patients ayant subi une dénervation sympathique cardiaque gauche	109 patients ayant subi un DSCG ont reçu par la suite des enquêtes sur la qualité de vie postopératoire	La dénervation sympathique cardiaque gauche Questionnaire de qualité de vie (QOL)	Score questionnaire de qualité de vie, Effets secondaires	Malgré les effets secondaires anticipés associés à la DSCG, les patients sont satisfaits de leur chirurgie et indiquent qu'ils la recommanderaient à un autre patient.
Traitement :DAI						
Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, Kantocho MJ, Dubin AM, Avasarala K, Atallah J. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: success depends on substrate. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Jun;6(3):579-87. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000170. Epub 2013 May 11. PMID: 23667268.	Description de la pertinence et l'efficacité du traitement par cardiovertreur-défibrillateur implantable chez les jeunes patients atteints de TVPC, en mettant l'accent sur les facteurs associés à un traitement cardiovertreur-défibrillateur implantable efficace.	Etude rétrospective multicentrique sur les décharges de DAI pour déterminer le mécanisme de l'arythmie, la pertinence, l'efficacité du traitement et les complications	24 jeunes patients atteints de TV polymorphe catécholaminergique et porteurs d'un cardiovertreur-défibrillateur implantable	NA	Evaluation des décharges	L'efficacité du DIA dans les TV polymorphes catécholaminergiques dépend du mécanisme de l'arythmie. Les épisodes de fibrillation ventriculaire ont été uniformément traités avec succès, alors que les TV polymorphes et bidirectionnelles n'ont pas démontré une terminaison primaire réussie. Les stimulations inappropriées, l'orage électrique et les complications liées au dispositif étaient fréquents.
Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2014 Jan;11(1):58-66.	Déterminer si l'efficacité des stimulations du DAI dépend du type de rythme.	Etude rétrospective de patient TVCP qui ont subi une implantation de DIA.	63 Patients	Stimulation	ECG de Holter	L'efficacité du traitement de stimulation par DAI dans la TVPC dépend du mécanisme du rythme traité. Les stimulations délivrées aux arythmies déclenchées initiales échouent presque toujours, alors que ceux destinés à la FV ultérieure sont généralement efficaces. La programmation du cardiovertreur-défibrillateur implantable chez ces patients est exceptionnellement difficile.

<p>van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggreve M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. Eur Heart J. 2019; 40:2953-61.</p>	<p>Evaluation de l'efficacité et des complications des cardiovertreurs-défibrillateurs implantables placés chez des patients atteints de TVPC</p>	<p>Analyse de patients qui ont présenté un arrêt cardiaque soudain et ensuite diagnostiqué TVCP.</p>	<p>136 patients</p>	<p>β-bloquants, du flécaïnide et/ou une dénervation sympathique cardiaque gauche. Implantation d'un DIA (79 patients)</p>	<p>mort cardiaque subite, arrêt cardiaque soudain, stimulation DIA et syncope</p>	<p>Chez les patients atteints de TVPC non diagnostiquée auparavant et présentant un ACS, le DIA n'a pas été associé à une amélioration de la survie. Au contraire, le dispositif était associé à un taux élevé de stimulations appropriées, ainsi qu'à d'autres complications liées au dispositif. L'adhésion stricte au traitement recommandé sans cardiovertreurs-défibrillateurs implantables peut fournir une protection adéquate chez ces patients sans les inconvénients potentiels d'un défibrillateur.</p>
<p>Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2006 Dec;3(12):1486-9.</p>	<p>Etude sur l'efficacité du traitement par défibrillateur automatique implantable (DAI) pour la prise en charge de la tachycardie ventriculaire (TV) polymorphe catécholaminergique chez les jeunes patients.</p>	<p>Examen rétrospectif multicentrique de jeunes patients atteints de TV polymorphe catécholaminergique et de DAI provenant de 5 centres.</p>	<p>24 patients</p>	<p>Examen rétrospectif multicentrique de jeunes patients atteints de TV polymorphe catécholaminergique et de DAI provenant de 5 centres.</p>	<p>stimulation de DAI</p>	<p>L'efficacité du DAI dans les TV polymorphes catécholaminergiques dépend du mécanisme de l'arythmie. Les épisodes de fibrillation ventriculaire ont été uniformément traités avec succès, alors que les TV polymorphes et bidirectionnelles n'ont pas démontré une terminaison primaire réussie. Les stimulations inappropriées, l'orage électrique et les complications liées au DAI étaient fréquents.</p>

## 2.4 Etudes de cas

Tableau 4. Etudes de cas						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>Christina G, Peter J, Bernhard S, Gerhard P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia complicated by dilated cardiomyopathy: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020 Nov 5;4(6):1-6. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa299. PMID: 33447728; PMCID: PMC7793240.</p>	<p>Etude de cas d'une jeune femme atteinte de CPVT</p>	<p>Analyse de cas</p>	<p>jeune femme</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>La prise en charge des patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique et de cardiomyopathie dilatée est difficile, car les antiarythmiques de classe I ne sont pas recommandés en cas de cardiopathie structurale et l'implantation prophylactique d'un défibrillateur interne sans traitement antiarythmique adjuvant peut être préjudiciable. Un dépistage échocardiographique régulier de la cardiomyopathie dilatée est recommandé chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique. Une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes de l'insuffisance cardiaque, d'électrophysiologistes, de généticiens et de spécialistes de l'imagerie est nécessaire pour collaborer à la prestation des soins cliniques.</p>

Bellamy D, Nuthall G, Dalziel S, Skinner JR. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: The cardiac arrest where epinephrine is contraindicated. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2019;20:262-8.	Sensibiliser les spécialistes des soins intensifs pédiatriques à la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	Etude de cas rétrospectifs	3 enfants de 4, 5 et 10 ans	3 cas d'arrêts cardiaques	efforts de réanimation	Les personnes impliquées dans la réanimation des jeunes doivent connaître la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique et se méfier de l'ectopie ventriculaire persistante, de la tachycardie ventriculaire polymorphe ou bidirectionnelle pendant la réanimation. La prise en charge appropriée consiste à éviter l'épinéphrine, l'administration d'une anesthésie générale ou d'opiacés par voie IV, et à envisager l'administration de flécaïnide.
Lawrenz W, Krogmann ON, Wieczorek M. Complex atrial arrhythmias as first manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: an unusual course in a patient with a new mutation in ryanodine receptor type 2 gene. <i>Cardiol Young.</i> 2014 Aug;24(4):741-4.	Cas d'une patiente qui a présenté une tachycardie auriculaire complexe et un dysfonctionnement du nœud sinusal environ 1 an avant que les arythmies ventriculaires typiques ne soient observées, ce qui a conduit au diagnostic de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	Non	NA	1 patiente	NA	Chez cette fille, une mutation du gène du récepteur de la ryanodine de type 2, qui n'avait pas été décrite jusqu'à présent, a été découverte.
Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2008 Dec;19(12):1319-21.	Présentation d'un patient décédé après avoir probablement reçu initialement des stimulations de DAI inappropriés pour une fibrillation auriculaire.	NR	TVCP	1 patient	NR	Recommandation que tous les efforts soient faits pour prévenir les stimulations, y compris des tests d'exercice répétés pour confirmer la suppression de la TVP.
Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adam-Stokes in children: report of four cases. <i>Br Heart J.</i> 1978;40 (supplement):28-37.	Rapport de cas de QT long et tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	QT long et tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	4 cas	NR	NR	Il était difficile à cette époque (1978) de faire la différence entre les deux pathologies
Reid DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. <i>Br Heart J.</i> 1975 Mar;37(3):339-44.	Monter l'importance d'enregistrer un électrocardiogramme d'effort chez les patients présentant des épisodes de syncope inexpliqués, même lorsque l'électrocardiogramme de repos est normal	La patiente n'avait jamais reçu de digitaline. L'arythmie semblait être précipitée par l'effort et le stress émotionnel, et pouvait être induite en augmentant la fréquence cardiaque	Enfant de 6 ans	Rapport sur un cas de tachycardie bidirectionnelle chez une fille de 6 ans sans aucun signe d'anomalie structurelle du cœur. L'arythmie semblait être précipitée par l'effort et le stress émotionnel, et pouvait être induite en augmentant la fréquence cardiaque	Electrocardiogramme d'effort	L'électrographie de son faisceau a montré que l'arythmie était d'origine ventriculaire. Cela souligne l'importance d'enregistrer un électrocardiogramme d'effort chez tous les enfants présentant des épisodes syncopaux inexpliqués, même lorsque l'électrocardiogramme de repos est normal.
Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. <i>Am Heart J.</i> 1957 Jul;54(1):59-68. doi: 10.1016/0002-8703(57)90079-0. PMID: 13435203	4 patients sourds-muets ayant des problèmes cardiaques dans une même famille 3 patients décédés aux âges de 4, 5 et 9 ans	étude des ECG chez 3 des 4 patients autopsie chez un des patients Analyse des résultats biologiques/biochimiques chez les patients	4 enfants	autopsie chez un patient	Normalité/anormalité des critères choisis	L'ECG a montré un allongement de l'intervalle QT mais aucune preuve de déficience organique L'autopsie n'a pas montré de signes macroscopiques anormaux, et l'étude microscopique était également normale Les analyses biologiques/biochimiques ne montrent aucune anormalité. Aucune des causes générales d'allongement du QT n'ont été retrouvées

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données :  Sites internet : Pub Med; filière cardiogen ; heart.bmj.com ; <a href="https://www.ahajournals.org/">https://www.ahajournals.org/</a>
Période de recherche	Principalement sur les quinze dernières années et plus précisément de 1993 à 2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	TVC ; Arrhythmia, Treatment, Mutation ; Genetic; Death; SID; Diagnosis
Nombre d'études retenues	50

Critères de sélection des articles :

L'argumentaire repose principalement sur 9 références signalées comme majeures à la fin du PNDS, avant la liste complète des références proprement dites.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Antoine Leenhardt (PARIS, Hôpital Bichat, unité de Rythmologie, Centre de Référence Maladies Cardiaques Héritaires, cardiologue).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

Pr Antoine Leenhardt, Cardiologue, Hôpital Bichat,  
Pr Vincent Probst, Cardiologue, CHU Nantes  
Pr Philippe Chevalier, Cardiologue, CHU de Lyon

### Groupe de lecture multidisciplinaire

Dr Isabelle DENJOY (PARIS, Hôpital Bichat, cardiologue)  
Pr Fabrice EXTRAMANIA (PARIS, Hôpital Bichat, cardiologue)  
Dr Alice MALTRET (LE PLESSIS ROBINSON, Hôpital Marie Lannelongue, M3C, GHPSJ, Université Paris Saclay, cardiologue).  
Pr Philippe MAURY (TOULOUSE, Hôpital Purpan, cardiologue)  
Pr Jean Luc PASQUIE (MONTPELLIER, CHU, cardiologue)  
Françoise PELISSIER (PARIS, Association AMRYC)  
Sophie PIERRE (PARIS, Association AMRYC)

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.  
Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## Annexe 3.

### Références bibliographiques

Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Oct;5(5):1044–52.

Denjoy I, Maltret A, Lieve KV, van der Werf C, Leenhardt A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Dans : *Clinical cardiogenetics (Third edition 2020)*, chap. 15, p 247. Baars, H.F., Doevendans, P.A.F.M., Houweling, A.C., van Tintelen, J.P. (Eds.), Springer Nature Switzerland AG 2020.

van der Werf C, Nederend I, Hofman N, van Geloven N, Ebink C, Frohn-Mulder IME, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Aug 1;5(4):748–56.

Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008 Aug;51(1):23–30.

Wilders R. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. *ISRN Cardiol.* 2012;2012:846171. doi: 10.5402/2012/846171. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23304551; PMCID: PMC3529486.

Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2012 Jun;87(6):524–39.

Berg K. Multifocal ventricular extrasystoles with Adams-Stokes syndrome in children. *Am Heart J.* 1960;60(6):965–70.

Reid DS, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J.* 1975 Mar;37(3):339–44.

Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adam-Stokes in children: report of four cases. *Br Heart J.* 1978;40 (supplement):28–37.

Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1512–9.

Wehrens XH. The molecular basis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: what are the different hypotheses regarding mechanisms? *Heart Rhythm*. 2007 Jun;4(6):794-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.12.016. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17556207; PMCID: PMC3046465.

Cerrone M, Napolitano C & Priori SG Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a paradigm to understand mechanisms of arrhythmias associated to impaired Ca<sup>2+</sup> regulation. *Heart Rhythm*. 2009; 6: 1652-9. [PubMed: 19879546]

Park SJ, Zhang D, Qi Y, Li Y, Lee KY, Bezzerides VJ, Yang P, Xia S, Kim SL, Liu X, Lu F, Pasqualini FS, Campbell PH, Geva J, Roberts AE, Kleber AG, Abrams DJ, Pu WT, Parker KK. Insights Into the Pathogenesis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia From Engineered Human Heart Tissue. *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):390-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039711. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31311300; PMCID: PMC6750809.

Willis BC, Pandit SV, Ponce-Balbuena D, Zarzoso M, Guerrero-Serna G, Limbu B, Deo M, Camors E, Ramirez RJ, Mironov S, Herron TJ, Valdivia HH, Jalife J. Constitutive Intracellular Na<sup>+</sup> Excess in Purkinje Cells Promotes Arrhythmogenesis at Lower Levels of Stress Than Ventricular Myocytes From Mice With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2348-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021936. Epub 2016 May 11. PMID: 27169737; PMCID: PMC4902321.

Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009 (May 12);119(18):2426-34.

De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation*. 2015 Jun 23;131(25):2185-93. [PubMed: 26019152]

Leenhardt A, Denjoy I, Messali A, Coquard C, Algalarrondo V, Dejode P, Extramiana F. Tachycardies ventriculaires catécholergiques. *Cardiologie et Maladies Vasculaires Elsevier Masson* 2020 :284-5.

Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001 Jan 16;103(2):196-200.

Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet*. 2001 Dec;69(6):1378-84.

Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: An Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Jun;8(3):633-42. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002217. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25713214; PMCID: PMC4472494.

Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Wang DW, Rhodes TE, George AL Jr, Schwartz PJ. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007 Jan 23;115(3):361-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658021. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210839.

Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, Jaye A, Evans JM, FitzPatrick DR, Evans MJ, Fleming P, Jeffrey I, Cohen MC, Tfelt-Hansen J, Simpson MA, Behr ER, Ackerman MJ. Cardiac Genetic Predisposition in Sudden Infant Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 20;71(11):1217-1227. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.030. PMID: 29544605.

Tester DJ, Dura M, Carturan E, Reiken S, Wronska A, Marks AR, Ackerman MJ. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm*. 2007 Jun;4(6):733-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.02.026. Epub 2007 Mar 3. PMID: 17556193; PMCID: PMC3332548.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, Wilde AAM. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 16;6(1):58. doi: 10.1038/s41572-020-0188-7. PMID: 32678103; PMCID: PMC7935690.

Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011 Jun;8(6):864-71.

Sumitomo N. Are there juvenile and adult types in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia? *Heart Rhythm*. 2011 Jun;8(6):872-3.

Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):69-74.

Kozlovski J, Ingles J, Connell V, Hunt L, McLaughran J, Turner C, et al. Delay to diagnosis amongst patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):1402-4.

Hazle MA, Shellhaas RA, Bradley DJ, Dick M, Lapage MJ. Arrhythmogenic channelopathy syndromes presenting as refractory epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2013 Aug;49(2):134-7.

Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1932-63.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.

van der Werf C, Wilde AAM. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: from bench to bedside. *Heart Br Card Soc*. 2013 Apr;99(7):497-504.

Lawrenz W, Krogmann ON, Wiczorek M. Complex atrial arrhythmias as first manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: an unusual course in a patient with a new mutation in ryanodine receptor type 2 gene. *Cardiol Young*. 2014 Aug;24(4):741-4.

Faggioni M, van der Werf C, Knollmann BC. Sinus node dysfunction in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: risk factor and potential therapeutic target? *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Oct;24(7):273-8.

Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I Noguera F, Mancini GMS, Guo W, Wang R, van den Heuvel F, Frohn-Mulder IME, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Tili J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2019;16: 220-8.

Blich M, Marai I, Suleiman M, Lorber A, Gepstein L, Boulous M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Mar;38(3):398-402.

Faggioni M, Hwang HS, van der Werf C, Nederend I, Kannankeril PJ, Wilde AAM, et al. Accelerated sinus rhythm prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and in patients. *Circ Res*. 2013 Feb 15;112(4):689-97.

Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Feb;23(2):194-9.

Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. 2001 Feb 1;10(3):189-94.

Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, et al. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace*. 2014 Nov;16(11):1646-54.

Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MTE, Wiesfeld ACP, Alders M, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation*. 2007 Oct 2;116(14):1569-76.

Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2187-94.

Horner JM, Ackerman MJ. Ventricular ectopy during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008 Dec;5(12):1690-4.

Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding W-G, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Jun;5(3):344-53.

Christina G, Peter J, Bernhard S, Gerhard P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia complicated by dilated cardiomyopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020 Nov 5;4(6):1-6. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa299. PMID: 33447728; PMCID: PMC7793240.

Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8):1308-39.

Paech C, Gebauer RA, Karstedt J, Marschall C, Bollmann A, Husser D. Ryanodine receptor mutations presenting as idiopathic ventricular fibrillation: a report on two novel familial compound mutations, c.6224T>C and c.13781A>G, with the

clinical presentation of idiopathic ventricular fibrillation. *Pediatr Cardiol*. 2014 Dec;35(8):1437-41.

Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, Hofman N, Bikker H, van Tintelen JP, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2065-74.

Bai R, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Feb;2(1):6-15.

Jabbari J, Jabbari R, Nielsen MW, Holst AG, Nielsen JB, Haunsø S, et al. New exome data question the pathogenicity of genetic variants previously associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Oct;6(5):481-9.

Wangüemert F, Bosch Calero C, Pérez C, Campuzano O, Beltran-Alvarez P, Scornik FS, et al. Clinical and molecular characterization of a cardiac ryanodine receptor founder mutation causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2015 Jul;12(7):1636-43.

Kapflinger JD, Pundi KN, Larson NB, Callis TE, Tester DJ, Bikker H, et al. Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation. *Circ Genomic Precis Med*. 2018 Feb;11(2):e001424.

Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Genet*. 2012 Jun 15;21(12):2759-67.

Rooryck C, Kyndt F, Bozon D, Roux-Buisson N, Sacher F, Probst V, et al. New Family With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Linked to the Triadin Gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Oct;26(10):1146-50.

Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):703-12.

Gomez-Hurtado N, Boczek NJ, Kryshchal DO, Johnson CN, Sun J, Nitu FR, Cornea RL, Chazin WJ, Calvert ML, Tester DJ, Ackerman MJ, Knollmann BC. Novel CPVT-Associated Calmodulin Mutation in CALM3 (CALM3-A103V) Activates Arrhythmogenic Ca Waves and Sparks. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Aug;9(8):10.1161/CIRCEP.116.004161 e004161. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004161. PMID: 27516456; PMCID: PMC4988333.

Bhuiyan ZA, Hamdan MA, Shamsi ETA, Postma AV, Mannens MMAM, Wilde AAM, et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Sep;18(10):1060-6.

Swan H, Amarouch MY, Leinonen J, Marjamaa A, Kucera JP, Laitinen-Forsblom PJ, et al. Gain-of-function mutation of the SCN5A gene causes exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014 Dec;7(6):771-81.

Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RFJ, Favre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 10;60(2):144-56.

Ghovanloo MR, Atallah J, Escudero CA, Ruben PC. Biophysical Characterization of a Novel SCN5A Mutation Associated With an Atypical Phenotype of Atrial and Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. *Front Physiol.* 2020 Dec 22;11:610436. doi: 10.3389/fphys.2020.610436. PMID: 33414724; PMCID: PMC7783455.

Shauer A, Shor O, Wei J, Elitzur Y, Kucherenko N, Wang R, Chen SRW, Einav Y, Luria D. Novel RyR2 Mutation (G3118R) Is Associated With Autosomal Recessive Ventricular Fibrillation and Sudden Death: Clinical, Functional, and Computational Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021 Mar 16;10(6):e017128. doi: 10.1161/JAHA.120.017128. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33686871.

Tester DJ, Ackerman JP, Giudicessi JR, Ackerman NC, Cerrone M, Delmar M, Ackerman MJ. Plakophilin-2 Truncation Variants in Patients Clinically Diagnosed With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Decedents With Exercise-Associated Autopsy Negative Sudden Unexplained Death in the Young. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Jan;5(1):120-127. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.010. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30678776; PMCID: PMC6394846.

Cerrone M, Montnach J, Lin X, Zhao YT, Zhang M, Agullo-Pascual E, Leo-Macias A, Alvarado FJ, Dolgalev I, Karathanos TV, Malkani K, Van Opbergen CJM, van Bavel JJA, Yang HQ, Vasquez C, Tester D, Fowler S, Liang F, Rothenberg E, Heguy A, Morley GE, Coetzee WA, Trayanova NA, Ackerman MJ, van Veen TAB, Valdivia HH, Delmar M. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun.* 2017 Jul 24;8(1):106. doi: 10.1038/s41467-017-00127-0. PMID: 28740174; PMCID: PMC5524637.

Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, Bos JM, Lane CM, Stokke MK, Roston TM, Djupsjöbacka A, Wada Y, Denjoy I, Bundgaard H, Nogue FRI, Semsarian C, Robyns T, Hofman N, Tanck MW, van den Berg MP, Kammeraad JAE, Krahn AD, Clur SB, Sacher F, Till J, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Probst V, Leenhardt A, Horie M, Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate recovery after exercise is associated with arrhythmic events in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13(3):e007471. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32063070.

Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with  $\beta$ 1-selective  $\beta$ -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2016 Feb;13(2):433-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.029. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26432584.

Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, Denjoy I, Sorensen KB, Ohno S, Roses-Nogue F, Aiba T, Maltret A, LaPage MJ, Atallah J, Giudicessi JR, Clur SB, Blom NA, Tanck M, Extramiana F, Kato K, Barc J, Borggreffe M, Behr ER, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Zorio E, Swan H, Kammeraad JAE, Krahn AD, Davis A, Sacher F, Schwartz PJ, Roberts JD, Skinner JR, van den Berg MP, Kannankeril PJ, Drago F, Robyns T, Haugaa KH, Tavacova T, Semsarian C, Till J, Probst V, Brugada R, Shimizu W, Horie M, Leenhardt A, Ackerman MJ, Sanatani S, van der Werf C, Wilde AAM. An International Multi-Center Cohort Study on  $\beta$ -blockers for the Treatment of Symptomatic Children with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 2021 Dec 7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018. Epub ahead of print. PMID: 34874747.

van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic

ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace.* 2012 Feb;14(2):175-83.

Swan H, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Feb;16(2):162-6.

Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2007 Sep;4(9):1149-54.

Katz G, Khoury A, Kurtzwald E, Hochhauser E, Porat E, Shainberg A, et al. Optimizing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia therapy in calsequestrin-mutant mice. *Heart Rhythm.* 2010 Nov;7(11):1676-82.

Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, et al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017 Jul 1;2(7):759-66.

Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* 2009 Apr;15(4):380-3.

Bannister ML, Thomas NL, Sikkel MB, Mukherjee S, Maxwell C, MacLeod KT, et al. The mechanism of flecainide action in CPVT does not involve a direct effect on RyR2. *Circ Res.* 2015 Apr 10;116(8):1324-35.

van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 31;57(22):2244-54.

Watanabe H, van der Werf C, Roses-Nogue F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, et al. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2013 Apr;10(4):542-7.

Khoury A, Marai I, Suleiman M, Blich M, Lorber A, Gepstein L, et al. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2013 Nov;10(11):1671-5.

Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, AlAhmari T, Roston TM, Wilde AA, Krahn AD, Sanatani S. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of  $\beta$ -blockade. *Heart Rhythm.* 2016 Feb;13(2):609-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.027. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416620.

Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Oct;8(5):1151-8.

Antiel RM, Bos JM, Joyce DD, Owen HJ, Roskos PL, Moir C, Ackerman MJ. Quality of life after videoscopic left cardiac sympathetic denervation in patients with potentially life-threatening cardiac channelopathies/cardiomyopathies. *Heart Rhythm.* 2016 Jan;13(1):62-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.001. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341607.

Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart Rhythm*. 2010 Aug;7(8):1161-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.046. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20541038.

Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2424-2428. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.042. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26542662.

Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, Kantoch MJ, Dubin AM, Avasarala K, Atallah J. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Jun;6(3):579-87. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000170. Epub 2013 May 11. PMID: 23667268.

Bellamy D, Nuthall G, Dalziel S, Skinner JR. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: The cardiac arrest where epinephrine is contraindicated. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20:262-8.

Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Dec;19(12):1319-21.

Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2006 Dec;3(12):1486-9.

Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014 Jan;11(1):58-66.

van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2019; 40:2953-61.

Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AAM, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):443-54. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26385533.

Vaksmann G, Klug D. Efficacy of ivabradine to control ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:1378-80.

Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 15;97(8):1206-12.

Ekholm EM, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 1994 Aug;4(4):161-5.

Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*. 1995 Oct;130(4):871-6.

Vogl SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, Husslein P. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG*. 2006 Apr;113(4):441-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00865.x. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16489937.

Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chong K, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Okun N, Pastuck M, Vallée-Pouliot K. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 May;37(5):451-63. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30261-9. PMID: 26168107.

Treff NR, Zimmerman RS. Advances in Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disease and Aneuploidy. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2017 Aug 31;18:189-200. doi: 10.1146/annurev-genom-091416-035508. Epub 2017 May 12. PMID: 28498723.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, Jung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340. PMID: 30165544.