



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Cardiomyopathie Ventriculaire Droite Arythmogène

Texte du PNDS

Coordonné par le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) des Cardiomyopathies et des Troubles du Rythme Cardiaque Héréditaires ou Rares

**Sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des maladies Cardiaques héréditaires
CARDIOGEN**

Septembre 2021

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
Définition et origine.....	5
Diagnostic.....	5
Évolution.....	6
Prise en charge	6
Surveillance familiale et conseil génétique	7
Rôle du médecin généraliste	7
1. Introduction et définition	8
2. Objectifs, méthodes de travail du PNDS et professionnels impliqués.....	10
2.1 Objectifs.....	10
2.2 Méthodes de travail	10
2.3 Professionnels impliqués	11
3. Épidémiologie, évolution	12
3.1 Épidémiologie	12
3.2 Évolution de la maladie.....	12
4. Diagnostic	13
4.1 Circonstances du diagnostic.....	13
4.2 Principe du diagnostic et critères diagnostiques.....	13
4.3 Outils du diagnostic et du suivi	21
4.4 Méthodes diagnostiques additionnelles et autres critères	23
4.5 Cas particulier des formes gauches dominantes	25
4.6 Diagnostics différentiels.....	26
5. Génétique de la CVDA.....	27
5.1 Gènes associés à la CVDA	27
5.2 Conseil génétique et test génétique moléculaire.....	30
6. Modalités de surveillance des patients et de leur famille	34
7. Prise en charge thérapeutique	35
7.1 Stratification du risque rythmique	35
7.2 Sport.....	36
7.3 Traitement bêta-bloquant et anti-arythmiques	39
7.4 Ablation par cathéter	40
7.5 Pose d'un défibrillateur implantable	40

7.6 Chirurgie et transplantation cardiaque	41
7.7 Traitement de l'insuffisance cardiaque	42
7.8 Prise en charge psychologique et médico-sociale	42
7.9 Contraception, grossesse, accouchement et périnatalité	43
8. ANNEXES.....	45
Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS	45
Annexe 2. Coordonnées des Centres de référence ou de compétence et des associations de patients	46
Annexe 3. Critères diagnostiques de la <i>Task Force</i> 2010	53
Annexe 4. Critères de Padoue.....	55
Annexe 5. Indication des anticoagulants	57
Annexe 6. Anesthésie.....	58
Annexe 7. Recommandations de la <i>Heart Rhythm Society</i> 2019 sur les indications d'implantation de défibrillateurs.	59
Annexe 8. Recommandations du consensus d'experts internationaux de 2015 portant sur le traitement pharmacologique	60
Annexe 9. Recommandations de l'HRS/EHRA 2019 sur l'ablation des troubles du rythme ventriculaire par radiofréquence	61
Annexe 10. Incidences sur la vie quotidienne.....	62
Annexe 11. Références majeures	63
Références	65

Sommaire des illustrations

<i>Figure 1 Principales anomalies ECG.....</i>	17
<i>Figure 2 Échocardiographie (a), IRM (b) et scanner (c)</i>	19
<i>Figure 3. Modalités du dépistage familial</i>	33
<i>Figure 4 Graphique de Kaplan – Meier. Probabilité cumulée de TV/décès depuis la naissance chez les probands ayant une CVDA par niveau sportif. D'après ²⁹.....</i>	37
<i>Figure 5. Discipline sportive en relation avec la composante prédominante (habileté, puissance, mixte et endurance) et l'intensité de l'exercice.</i>	38

<i>Tableau 1. Examens paracliniques initiaux recommandés chez les patients suspects de CVDA.....</i>	22
<i>Tableau 2. Bilan paraclinique complémentaire à discuter au cas par cas</i>	25
<i>Tableau 3. Recommandations concernant le conseil génétique.....</i>	32
<i>Tableau 4. Modalités de surveillance des patients atteints.....</i>	34
<i>Tableau 5. Modalités de surveillance des apparentés (porteur de variant pathogène sans phénotype ou génotype inconnu).....</i>	34

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AOD	Anticoagulants oraux directs
BBD	Bloc de branche droit
BBG	Bloc de branche gauche
CMA	Cardiomyopathie arythmogène
CVDA	Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CVGA	Cardiomyopathie ventriculaire gauche arythmogène
DAI	Défibrillateur cardiaque implantable
DVDA	Dysplasie ventriculaire droite arythmogène
ECG	Électrocardiogramme
ESV	Extrasystoles ventriculaires
FA	Fibrillation auriculaire
FE	Fraction d'éjection
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FV	Fibrillation ventriculaire
HAS	Haute Autorité de Santé
IRMc	IRM cardiaque
IRMc-RC	IRM cardiaque avec rehaussement de contraste
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PLAX	<i>Parasternal long-axis view</i> = coupe parasternale grand axe
PSAX	<i>Parasternal short-axis view</i> = coupe parasternale petit axe
PTV	Potentiels tardifs ventriculaires
RVOT pattern	<i>Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia</i> = Tachycardie de l'infundibulum pulmonaire
SVP	Stimulation ventriculaire programmée
TV(NS)	Tachycardie ventriculaire (non soutenue)
TV(P)C	Tachycardie ventriculaire (polymorphe) catécholergique
VD	Ventricule droit (ou <i>ventriculaire droit</i>)
VG	Ventricule gauche (ou <i>ventriculaire gauche</i>)
VTD(VD/G)	Volume télédiastolique (ventriculaire droit/gauche)

Synthèse à destination du médecin traitant

Définition et origine

La cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA) est une **cardiomyopathie d'origine génétique prédominant au niveau du ventricule droit** (VD), caractérisée par un remplacement progressif du myocarde normal par du tissu fibro-graisseux. Elle s'inscrit dans le cadre plus large des **cardiomyopathies arythmogènes héréditaires** qui incluent l'ensemble des cardiomyopathies structurelles droites et/ou gauches associées à des troubles électriques. C'est une **maladie rare** dont la fréquence a été évaluée entre 1 sur 2000 et 1 sur 5000 dans la population générale. Le diagnostic est le plus souvent porté chez l'adolescent et l'adulte jeune, mais parfois plus tardivement au cours de la vie.

La transmission est habituellement autosomique dominante. Les cas isolés « apparemment sporadiques » ne sont pas rares. Les gènes principaux de la maladie codent pour des protéines de jonction entre cellules cardiaques, en particulier le **desmosome** qui est une jonction jouant un rôle important dans la résistance des cellules cardiaques au stress mécanique. Si le risque de transmission du variant génétique causal est identique selon le sexe, **l'expression de la maladie est plus fréquente chez les hommes** que chez les femmes (ratio 3/1).

Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent porté suite à un bilan de palpitations ou de malaise mettant en évidence des troubles du rythme ventriculaire provenant du ventricule droit (VD), parfois dans le cadre d'un bilan familial après le diagnostic chez un cas index, plus rarement sur une anomalie ECG ou échographique identifiée de manière fortuite ou suite à une myocardite. **Le diagnostic de CVDA repose sur un système de score** basé sur des critères mineurs et majeurs prenant en compte des **paramètres ECG, morphologiques**, la présence de **troubles du rythme ventriculaire, l'histoire familiale, la génétique et l'anatomopathologie**. Ces critères sont détaillés dans le PNDS. **Aucun critère unique ne permet, à lui seul, de porter le diagnostic.** Une évaluation cardiologique complète multimodalité est nécessaire en cas de suspicion clinique dans un centre expert de cette pathologie.

Évolution

L'expression, la sévérité et l'évolution de la maladie sont variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille. La maladie débute le plus souvent entre 20 et 40 ans mais peut survenir dès 10 ans ou plus tardivement. La CVDA expose principalement **au risque de troubles du rythme ventriculaire avec un risque de mort subite**, surtout chez de jeunes sportifs, et **au risque d'évolution vers l'insuffisance cardiaque**. Les troubles du rythme sont favorisés par le stress adrénérgique (effort physique intense, stress), parfois par des phénomènes inflammatoires comme une myocardite.

Prise en charge

- **La pratique sportive est encadrée et limitée dans tous les cas** en raison du risque de troubles du rythme à l'effort et surtout d'aggravation de l'atteinte cardiaque en cas de pratique sportive intensive ; le sport en compétition est interdit. Certaines activités sportives de loisir d'intensité modérée peuvent être poursuivies, après concertation avec le cardiologue.

- **Le traitement médicamenteux repose principalement sur les bêta-bloquants** en traitement préventif des troubles du rythme ventriculaire, parfois associés aux anti-arythmiques (sotalol, flécaïne, amiodarone). En cas de troubles du rythme ventriculaire soutenus récidivants, **une ablation** par radiofréquence peut être proposée visant à traiter le substrat arythmogène. Un **défibrillateur** implantable est recommandé en prévention secondaire chez les patients ayant déjà présenté des troubles du rythme ventriculaire soutenus, et en prévention primaire chez les individus à haut risque de mort subite d'origine rythmique.

-Le **traitement de l'insuffisance cardiaque** est classique. En cas de cardiopathie évoluée, le plus souvent sur une forme biventriculaire avec insuffisance cardiaque, une transplantation cardiaque peut être proposée aux patients éligibles.

- Une **surveillance régulière** en consultation est nécessaire, certains examens doivent être répétés régulièrement (ECG, Holter, épreuve d'effort, échographie cardiaque tous les 12 à 24 mois et IRM cardiaque tous les 3 à 5 ans) pour pouvoir adapter le traitement en fonction de l'évolution. L'apparition de tout nouveau symptôme (en particulier palpitations ou malaise) doit être signalée. Parfois, les patients peuvent développer des symptômes inflammatoires à type de myocardite. La surveillance doit être rapprochée (annuelle ou bi-annuelle) chez les sujets jeunes pratiquant une activité sportive régulière.

- **Les grossesses sont le plus souvent autorisées** et menées le plus souvent dans de bonnes conditions, sous réserve d'une surveillance cardiologique étroite et d'une éventuelle adaptation thérapeutique. Elles doivent être

planifiées dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire par des cardiologues spécialisés et des obstétriciens.

- Un soutien psychologique est souvent utile pour les patients et leurs familles. Un centre de ressource psychologique à été créé en ce sens au sein de la filière Cardiogen (psy.cardiogen.psl@aphp.fr).

- Le patient peut bénéficier de l'exonération du ticket modérateur au titre de **l'ALD 5** (Affection de Longue Durée N°5, §5.4),¹ au titre des troubles du rythme graves : troubles du rythme ventriculaire pouvant entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque et du statut de travailleur handicapé en fonction de leurs symptômes.

Surveillance familiale et conseil génétique

- Une **surveillance** cardiaque doit être effectuée **chez tous les apparentés au premier degré** (parents, fratrie, enfants) **tous les 1 à 3 ans** selon l'âge et l'activité sportive, **à partir de l'âge de 10 ans** en raison du caractère héréditaire et de l'expression cardiaque souvent retardée de la maladie. Le bilan comporte, outre la recherche de symptômes, les examens à visée diagnostique cités au dessus.

- Un **conseil génétique doit être proposé à tout patient atteint de CVDA**. Il a pour but d'expliquer l'origine génétique de la maladie, le mode de transmission (et ainsi identifier les apparentés à risque), le bénéfice de la surveillance cardiologique familial, la possibilité de réaliser un test génétique moléculaire. **Le test génétique** doit être proposé initialement au cas-index et permet d'identifier un variant génétique causal dans **environ la moitié des cas**.

- Le conseil génétique doit être donné, et le test génétique prescrit, par un médecin généticien ou non généticien ayant une expertise de la maladie, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, mais en lien avec un généticien clinicien (obligatoire pour la prescription du test génétique presymptomatique chez les apparentés, liste des Centres de Référence et de Compétence sur www.filiere-cardiogen.fr).²

Rôle du médecin généraliste

- Orienter le patient vers une consultation spécialisée en cas de suspicion diagnostique
- S'assurer en coordination avec le médecin spécialiste de la bonne observance au traitement médicamenteux et au suivi spécialisé.

Texte du PNDS

1. Introduction et définition

La **cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène** (CVDA) est une cardiomyopathie rare d'origine génétique prédominant au niveau du ventricule droit (VD), mais pouvant fréquemment affecter le ventricule gauche (VG). Sa prévalence est évaluée entre 1 sur 2000 et 1 sur 5000.³

Elle est caractérisée par un remplacement de myocarde par du tissu fibreux ou fibro-graisseux qui entraîne un dysfonctionnement ventriculaire global et/ou régional, et prédispose à des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles liées au substrat arythmogène, quelle que soit la sévérité de la dysfonction ventriculaire systolique.⁴ Elle a été décrite à la fin des années 1970 par Fontaine⁵ et Marcus⁶ sous le terme de dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA), terme parfois encore utilisé, quoique progressivement abandonné pour le terme de cardiomyopathie.^a

Plus récemment, l'élargissement du spectre génétique de la maladie a conduit certains experts à proposer⁷ en 2017 une nouvelle définition des **cardiomyopathie arythmogène (CMA)**, laquelle inclut l'ensemble des cardiomyopathies droites et/ou gauches associées à un substrat ventriculaire arythmogène (indiquant sa propension distinctive à développer des arythmies ventriculaires).⁴ Une nouvelle définition restreinte de la CMA n'incluant que les cardiomyopathies génétiques, à prédominance droite, gauche ou biventriculaire, associées à un substrat ventriculaire arythmogène, a été proposée en 2020.³

La classification actuelle de la CMA comprend les variantes phénotypiques suivantes⁴ :

- la **variante « droite-dominante »**, c'est-à-dire le phénotype CVDA classique (qui correspond à la description initiale de la maladie), caractérisée par l'implication prédominante du VD, avec absence ou anomalies mineures du VG ; elle répond aux critères diagnostiques de 2010 (voir plus loin) ;
- la **variante « biventriculaire »**, caractérisée par l'implication parallèle du VD et du VG ; elle répond aux critères diagnostiques de 2010 ;
- la **variante « gauche dominante »** (parfois appelée « cardiomyopathie ventriculaire gauche arythmogène, CVGA), caractérisée par l'atteinte prédominante du VG, avec absence ou anomalies mineures du VD.

^a La littérature propose encore souvent la terminologie "*Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia*"

La CVDA s'inscrit donc dans le cadre élargi des cardiomyopathies arythmogènes héréditaires, mais **ce PNDS se focalise sur l'entité clinique de la CVDA seule**, dans sa forme droite dominante ou biventriculaire telle que définie par la *Task Force* de 2010 (forme gauche dominante exclue).

Le diagnostic de CVDA est probablement le plus difficile dans le domaine des cardiomyopathies héréditaires en raison de l'absence de critères diagnostiques uniques spécifiques (même les critères histologiques par biopsie, chirurgie ou autopsie, rarement disponibles, ne sont pas spécifiques), de son expressivité variable, de sa pénétrance incomplète et des diagnostics différentiels parfois difficiles à exclure.⁸

2. Objectifs, méthodes de travail du PNDS et professionnels impliqués

2.1 Objectifs

L'objectif général de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter, pour les professionnels de la santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient ayant une CVDA.

C'est un outil pragmatique auquel le médecin généraliste ou le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, en particulier dans le cadre de la demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce PNDS reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de CVDA. Il a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS et sera mis à jour en fonction des nouvelles données publiées et validées.

En conséquence, le PNDS vise à :

- présenter les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante ;
- préciser les modalités du conseil génétique et du test génétique moléculaire en France ;
- annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient et son entourage ;
- proposer au patient une prise en charge médicale et psychologique adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

2.2 Méthodes de travail

Le présent PNDS 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 (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS résulte du travail collaboratif du Centre de Référence National Maladies Rares « *Cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares* », avec la participation de représentants du Centre de référence des « *troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest* » et des Centres de Compétences, sous l'égide de la Filière de Santé des maladies cardiaques héréditaires *Cardiogen*.

Différentes spécialités ont collaboré à l'écriture et la relecture de ce PNDS, incluant cardiologues cliniciens, biologistes moléculaires et conseiller en génétique experts de la pathologie ainsi que des médecins généralistes et des représentants des associations de patients. Ce PNDS s'appuie sur la recherche de preuves scientifiques publiées dans la littérature, sur les recommandations internationales émises par les sociétés savantes (en particulier l'ESC, l'HRS et l'EHRA) et les consensus d'experts internationaux, les recommandations ou protocoles français, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis publiés d'experts.

2.3 Professionnels impliqués

Bien que la maladie se révèle le plus souvent à l'âge adulte, une révélation précoce, à l'adolescence voire dans l'enfance, est possible, de même que dans le grand âge. Si c'est principalement aux médecins de l'adulte que ce PNDS s'adresse, les pédiatres peuvent donc être impliqués dans sa prise en charge, de même que les gériatres.

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont multidisciplinaires et sont principalement effectués dans un Centre de référence ou un Centre de compétence, ou au sein de toute structure rattachée à l'un de ces centres (Cf. liste des centres en Annexe 2), dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle, d'une hospitalisation de jour et/ou lors de consultations.

Les soins font donc principalement intervenir les professionnels suivants :

- cardiologues (de ville et hospitaliers),
- rythmologues,
- cardiologues interventionnels,
- généticien / conseiller en génétique,
- biologistes moléculaires,
- médecin généraliste ou tout autre médecin traitant,
- médecin du sport,
- radiologues et spécialistes de l'imagerie médicale,
- gynéco-obstétricien,
- anesthésiste.

3. Épidémiologie, évolution

3.1 Épidémiologie

La **prévalence de la maladie** dans la population générale est évaluée entre 1 sur 2000 à 1 sur 5000.^{9,10} La maladie touche plus fréquemment les hommes que les femmes, avec un rapport approximatif de 3 pour 1. Des antécédents familiaux sont mis en évidence dans 50 % des cas de CVDA.¹¹

L'**incidence de la mort subite** est évaluée à 0,5 à 3 % par an parmi les patients atteints de la CVDA. La CVDA est une cause fréquente de mort subite chez les sujets jeunes (âge moyen 35 ans), et dans la moitié des cas cette mort subite est liée à l'effort ou à l'émotion.¹²

3.2 Évolution de la maladie

La maladie évolue de manière progressive. Elle devient le plus souvent cliniquement manifeste entre la deuxième et la quatrième décennie de la vie. Plus rarement, des symptômes et des signes peuvent apparaître avant la puberté ou chez les personnes âgées. Elle s'exprime exceptionnellement avant l'âge de 10 ans. Cependant, les premières manifestations cliniques surviennent parfois tardivement, après 60 ans.¹³ La maladie peut se développer à bas bruit, sans symptôme particulier. Les anomalies électriques et l'hyperexcitabilité ventriculaire précèdent souvent l'atteinte morphologique qui peut rester infraclinique, rendant alors le diagnostic particulièrement difficile. La maladie peut dans certains cas évoluer vers une dysfonction VD ou biventriculaire sévère avec développement d'une insuffisance cardiaque. Erreur ! Signet non défini.

La CVDA évolue classiquement en quatre stades, la maladie pouvant se stabiliser à chacun des stades :

- le premier est un **stade infraclinique** sans anomalie cardiaque manifeste ; le patient est porteur du variant pathogène, mais sans expression cardiaque de ce dernier ;
- au deuxième stade, des **anomalies cliniques**, le plus souvent électriques et/ou rythmiques, apparaissent. À ce stade, les anomalies morphologiques peuvent être absentes ou discrètes. Le patient peut être symptomatique ou non ;
- au troisième stade, une **dilatation** et une **dysfonction ventriculaire droite** apparaissent, le patient pouvant être symptomatique ou non ;
- au quatrième stade, l'évolution peut se faire vers une forme **biventriculaire**.

4. Diagnostic

4.1 Circonstances du diagnostic

Les symptômes (palpitations le plus souvent, malaises avec ou sans perte de connaissance complète) sont habituellement liés à la survenue de troubles du rythme ventriculaire ; ce sont eux qui amènent le plus souvent à la découverte de la maladie (avant 40 ans dans 80 % des cas). À l'ECG, ils se présentent sous forme d'extrasystoles ventriculaires (ESV), isolées ou en salves, ou de tachycardies ventriculaires (TV), survenant spontanément ou à l'effort. Certains patients ne ressentent aucun symptôme ou gêne dans leur vie quotidienne. Le diagnostic est alors fait à l'occasion d'un examen médical fortuit ou motivé par une enquête familiale (devant un apparenté malade). Parfois la maladie peut être révélée par une forme inflammatoire aigüe de type myocardite avec douleur thoracique, élévation de la troponine et œdème myocardique en IRM cardiaque (IRMc) pouvant mimer une myocardite d'origine virale. Enfin certains patients ont un diagnostic porté au stade d'insuffisance cardiaque avec forme biventriculaire.

4.2 Principe du diagnostic et critères diagnostiques

En 1994, un groupe de travail international a proposé des critères pour le diagnostic clinique de la CVDA qui ont facilité la reconnaissance et l'interprétation des caractéristiques cliniques souvent non spécifiques de la maladie.¹⁴ À cette époque, l'expérience clinique était dominée par les symptômes et la mort subite cardiaque - l'extrémité "évidente" ou grave du spectre de la maladie. Par conséquent, les **critères de 1994** étaient très spécifiques mais manquaient de sensibilité pour le diagnostic des stades précoces et des formes familiales de la maladie ; ils ont été **révisés en 2010**¹⁰ (**description ci-après dans le texte et Annexe 4**). Les critères de 2010 ont montré une meilleure sensibilité sans perte de spécificité et une augmentation de la valeur diagnostique, par rapport à ceux de 1994. Les critères de 1994 stipulaient en outre l'absence d'anomalie importante du VG, en raison de la nécessité d'exclure des troubles courants tels qu'une cardiopathie ischémique ou une CMD. Il est maintenant reconnu que l'atteinte du VG peut survenir tôt dans l'évolution de la maladie.

L'évolution des connaissances sur l'expression phénotypique et les causes génétiques de la maladie a ainsi permis d'élargir le spectre génétique et phénotypique de la CVDA, cardiopathie qui présente d'importants chevauchements avec la CMD avec troubles du rythme ventriculaires. D'une part, les variants pathogènes des gènes du desmosome, en particulier *DSP* et *DSG2*, peuvent donner des formes biventriculaires ou gauche prédominantes ;

d'autre part, des gènes classiquement associés aux CMD comme *LMNA*, *DES*, *PLN*, *FLNC* peuvent aboutir à des formes droites prédominantes. Ces données ont récemment poussé des experts à proposer une nouvelle définition nosologique plus large de la CVDA utilisant la dénomination de *cardiomyopathie arythmogène* (CMA), intégrant les cardiomyopathies génétiques à prédominance droite, gauche ou biventriculaire associées à des troubles du rythme ventriculaire. Ainsi, en 2020, de nouveaux critères définissant la CMA ont été proposés par un panel d'expert sous le nom de critères de Padoue.⁴ Néanmoins ces critères nécessitent encore d'être validés. Par ailleurs, la dénomination "CMA" reste floue et peut selon les définitions englober potentiellement un large spectre de cardiomyopathies génétiques et non génétiques. Pour ces raisons, comme indiqué en introduction, ce PNDS se concentre sur la définition classique de la CVDA avec forme droite dominante telle que définie dans les critères de 2010.

Les critères diagnostiques sont basés sur une approche multiparamétrique regroupés en **6 catégories** englobant : (1) les anomalies ventriculaires fonctionnelles et structurelles, (2) les résultats de la caractérisation tissulaire, les anomalies ECG de (3) repolarisation et de (4) dépolarisation, (5) les arythmies ventriculaires, et (6) les antécédents familiaux et génétiques.

Des critères, majeurs et mineurs, ont été définis (Cf. infra). Leur association permet de caractériser la probabilité diagnostique. Le diagnostic est considéré comme :

- **certain**, si 2 critères majeurs, ou 1 majeur et 2 critères mineurs, ou 4 mineurs de catégories différentes sont présents ;
- **limite ou probable**, si 1 critère majeur et 1 mineur, ou 3 critères mineurs de différentes catégories sont présents
- **possible**, si 1 critère majeur, ou 2 critères mineurs de différentes catégories sont présents.¹⁰

Les critères de catégories différentes sont additionnels. Par contre, au sein de chaque catégorie, les critères ne sont pas additionnels : un critère d'une catégorie ne peut s'additionner avec un autre critère de la même catégorie. Au sein d'une même catégorie, la présence d'un critère majeur prime sur un autre critère mineur.

a. Critères électrocardiographiques

L'ECG est d'autant plus anormal que la maladie est étendue. Le diagnostic est souvent difficile dans les formes débutantes ou frustes et l'ECG peut être normal au début. Il peut révéler la maladie en montrant certains signes qui prédominent en dérivations précordiales droites. Ces signes, dont la prévalence augmente avec le temps, sont associés de façon variable. Il faut noter que **les anomalies ECG ne sont pas spécifiques de cette maladie** mais témoignent de l'atteinte électrique et/ou structurelle du VD. La présence d'un **microvoltage** est fréquente.

Anomalies de la repolarisation

► Critères majeurs

Inversion des ondes T dans les dérivations précordiales droites (V1, V2 et V3) ou au-delà chez les individus de plus de 14 ans (en l'absence de BBD complet [QRS \geq 120 ms]).

► Critères mineurs

- ondes T inversées dans les dérivations V1 et V2 chez les individus de plus de 14 ans *en l'absence* de BBD complet, ou en V4, V5 ou V6,
- ondes T inversées dans les dérivations V1, V2, V3 et V4 chez les individus de plus de 14 ans *en présence* d'un BBD complet.

Anomalies de la dépolarisation et de la conduction

► Critères majeurs

Présence d'onde epsilon^b (signaux reproductibles de faible amplitude entre la fin du complexe QRS et l'apparition de l'onde T ; Figure 1¹⁵) dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3).

► Critères mineurs

- Potentiels tardifs à l'analyse du signal d'ECG à haute amplification^c dans \geq 1 des 3 paramètres suivants, en l'absence d'une durée de QRS \geq 110 ms sur l'ECG standard :
 - durée du QRS filtré (fQRS) \geq 114 ms,
 - ou durée de la partie terminale du QRS dont l'amplitude est $<$ à 40 μ V (signal de faible amplitude) \geq 38 ms,
 - ou voltage moyen des dernières 40 ms du QRS \leq 20 mV.
- Durée d'activation terminale du QRS \geq 55 ms mesurée du nadir de l'onde S à la fin du QRS, y compris R', en V1, V2 ou V3, en l'absence de BBD complet.

^b Découverte par Guy Fontaine en 1978, l'onde epsilon est une petite déflexion positive qui prolonge le complexe QRS et qui traduit l'existence de micro potentiels terminaux. Elles sont difficiles à voir sur un ECG standard. Elles sont plutôt apparentes dans les dérivations précordiales, et parfois uniquement en V1 ou alors dans d'autres dérivations (par exemple V3R ou les dérivations inférieures).

^c En anglais, SAECG : *Signal Averaged ECG*

b. Troubles du rythme

Ils sont mis en évidence sur l'ECG spontané, le Holter ECG des 24h ou le test d'effort. Il s'agit d'ESV ou de TV (non soutenue ou soutenue), avec morphologie de retard gauche (provenant du VD).

La présence d'ESV et/ou de TV provenant du VD (retard gauche) de morphologies différentes, en particulier avec morphologie évocatrice d'une origine de la face inférieure du VD (retard gauche ; axe supérieur), est très évocatrice du diagnostic car témoigne d'une pathologie structurelle plus diffuse du VD (en comparaison avec les TV sur cœur sain). Le caractère adrénérgique (favorisé par l'effort, l'isoprénaline) est souvent présent.

Des critères morphologiques des ESV (largeur des ESV en D1 > 120 ms, QRS fragmenté, transition au-delà de V4) peuvent être utilisés pour différencier les ESV infundibulaires bénignes des ESV sur CVDA.¹⁶

► Critère majeur

TV non soutenue ou soutenue avec morphologie de BBG et axe supérieur (QRS négatif ou indéterminé dans les dérivation II, III et aVF et positif en aVL).

► Critères mineurs,

- TV non soutenue ou soutenue d'allure infundibulaire avec retard gauche et axe inférieur (QRS positif dans les dérivation II, III et aVF et négatif dans la dérivation aVL) ou d'axe inconnu
- ≥ 500 extrasystoles ventriculaires par 24 heures au **Holter**.

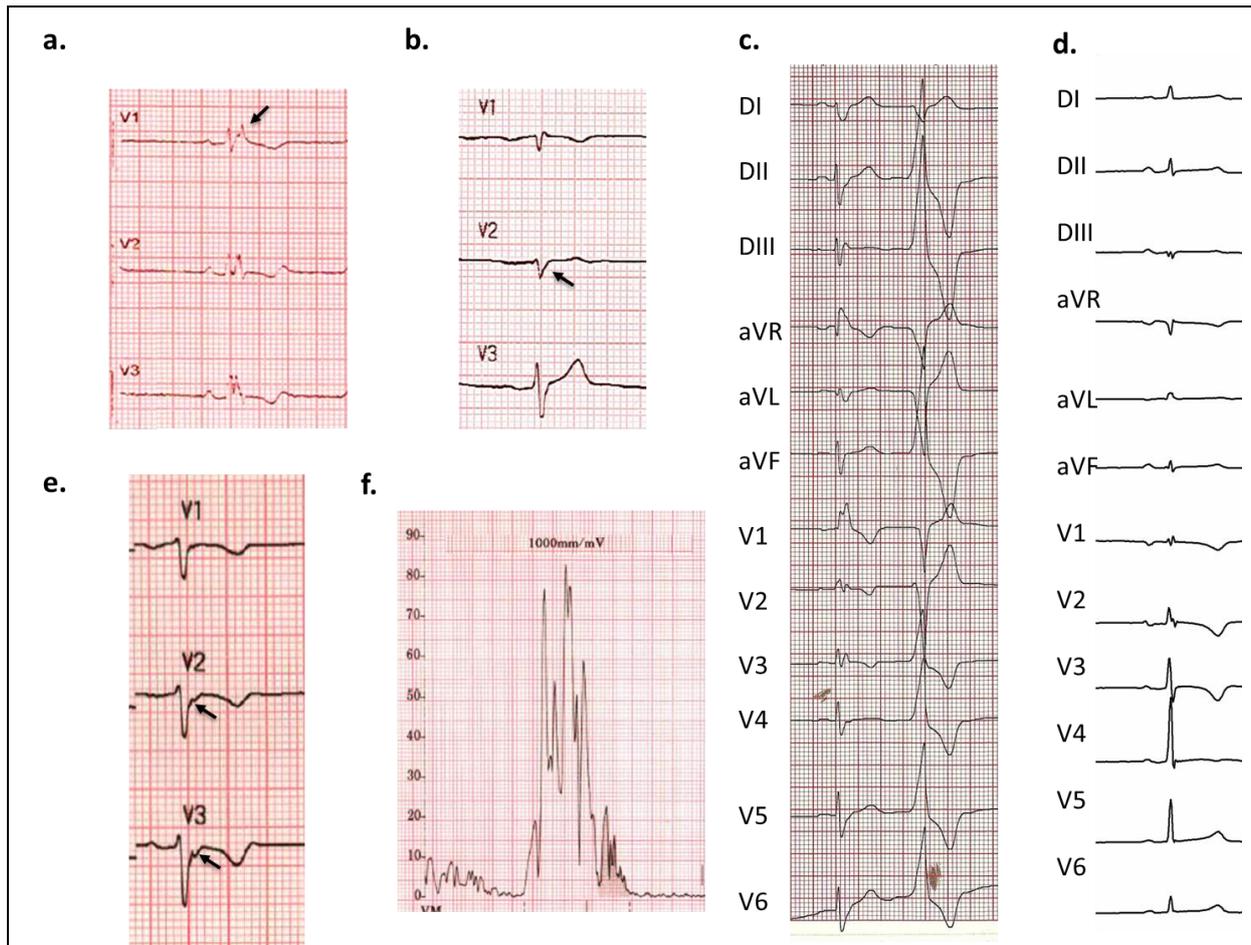


Figure 1 Principales anomalies ECG

Les infiltrats fibro-adipeux entraînent des zones de conduction lentes se manifestant par des troubles de conduction et de repolarisation dans les dérivations précordiales droites. Les troubles de conduction peuvent prendre la forme de blocs droits atypiques (a et c), des ondes epsilon (a et e : flèche) ou des blocs pariétaux (b : flèche). La présence de potentiels tardifs est révélée par l'ECG-Haute Amplification à 40 Hz (f). Il peut aussi exister des troubles de repolarisation avec la présence d'ondes T négatives au-delà de V2 (c et d) et en cas de DVDA évoluée, un microvoltage (d). (Archives Pitié-Salpêtrière)

c. Critères à l'imagerie

L'imagerie cardiaque multimodale joue un rôle important dans le diagnostic. Elle est basée essentiellement sur l'analyse visuelle de la cinétique segmentaire du VD, le volume et la fonction VD et la recherche de zones d'infiltrats fibro-graisseux. Elle joue un rôle majeur dans le cadre du diagnostic différentiel avec les autres maladies affectant le VD. Les critères peuvent être absents, en particulier dans les formes débutantes ou focales.

► Critères majeurs

- **Par écho 2D :**
 - akinésie, dyskinésie ou anévrisme segmentaires du VD
 - **et** un des éléments suivants (en fin de diastole)
 - $PLAX^d RVOT^e \geq 32$ mm (corrigé pour la surface corporelle [$PLAX / \text{surface corporelle} \geq 19$ mm / m²),
 - $PSAX^f RVOT^e \geq 36$ mm (corrigé pour la surface corporelle [$PSAX / \text{surface corporelle} \geq 21$ mm / m²),
 - **ou** Fraction de raccourcissement de surface du VD ≤ 33 %.
- **Par IRM :**
 - akinésie ou dyskinésie régionale du VD ou asynchronisme de contraction du VD
 - **et** un des éléments suivants
 - rapport du volume du VD en fin de diastole à la surface corporelle ≥ 110 mL / m² (homme) ou ≥ 100 mL / m² (femme)
 - **ou** fraction d'éjection du VD ≤ 40 %.
- **Par angiographie du VD,** akinésie, dyskinésie ou anévrisme segmentaires du VD.

► Critères mineurs

- **Par écho 2D :**
 - akinésie, dyskinésie ou anévrisme segmentaire du VD
 - **et** un des éléments suivants (en fin de diastole)
 - $PLAX^d RVOT^e \geq 29$ à < 32 mm (corrigé pour la surface corporelle [$PLAX / \text{surface corporelle} \geq 16$ à < 19 mm / m²),
 - $PSAX^f RVOT^e \geq 32$ à < 36 mm (corrigé pour la surface corporelle [$PSAX / \text{surface corporelle} \geq 18$ à < 21 mm / m²),
 - **ou** Fraction de raccourcissement de surface du VD > 33 à ≤ 40 %.

^d PLAX = *Parasternal Long-Axis View* = **coupe parasternale grand axe**

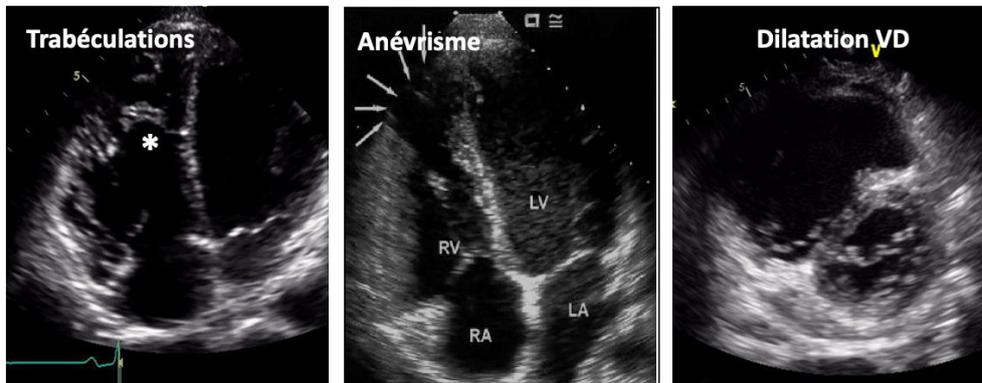
^e RVOT = *Right Ventricular Outflow Tract* : **infundibulum pulmonaire**

^f PSAX = *Parasternal Short Axis View* = **coupe parasternale petit axe**

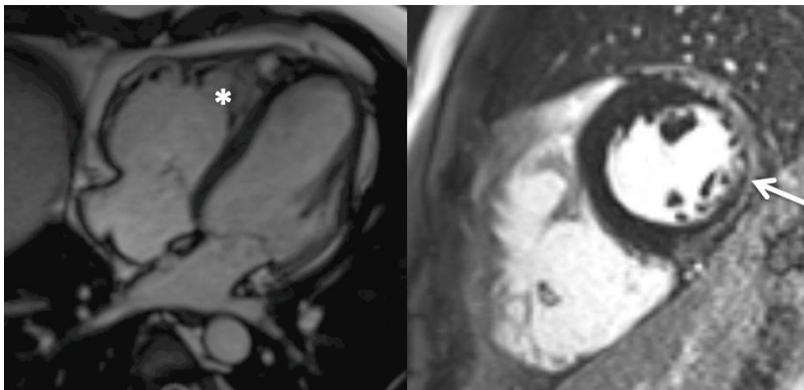
• Par IRM :

- akinésie ou dyskinésie régionale du VD ou asynchronisme de contraction du VD
- **et** un des éléments suivants :
 - rapport du volume du VD en fin de diastole à la surface corporelle ≥ 100 à < 110 mL / m² (homme) ou ≥ 90 à < 100 mL / m² (femme)
 - **ou** fraction d'éjection du VD > 40 à ≤ 45 %.

a. ETT



b. IRM



c. Scanner

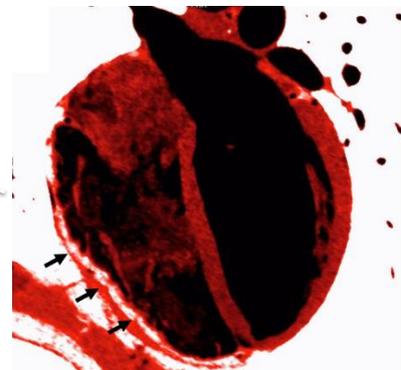


Figure 2 Échocardiographie (a), IRM (b) et scanner (c)

Échocardiographie (a), IRM (b) et scanner cardiaque(c) sont les examens morphologiques de référence. Ils permettent de mettre en évidence des troubles de cinétique segmentaire du VD, ainsi qu'une dilatation et/ou une dysfonction VD, plus rarement la présence d'anévrisme. Il existe souvent des trabéculations excessives à l'apex du VD (*). L'IRM permet de rechercher des anomalies de signal de la paroi myocardique avec des zones de rehaussement tardif, témoin de zones de fibrose comme ici au niveau du VG (flèche). Le scanner cardiaque permet d'analyser la morphologie du VD, la cinétique segmentaire et la présence d'infiltration graisseuse (flèches noires) (adapté de E. Gandjbakhch, Arch. Mal. Cœur Vaiss. Prat. 2016 (mai) ; 248 :3-10)

d. Critères tissulaires

Les critères tissulaires peuvent être mis en évidence sur du tissu cardiaque obtenu après autopsie, à partir de cœur explanté lors d'une transplantation cardiaque ou plus rarement par biopsie endomyocardique. La biopsie endomyocardique est surtout utile pour rechercher des diagnostics différentiels (sarcoïdose, myocardite) en cas de doute diagnostique, mais il s'agit d'un examen invasif qui présente un rendement diagnostique faible, surtout quand elle est pratiquée sur le septum où les anomalies histologiques sont en général absentes. Elle présente un meilleur rendement diagnostique quand elle est ciblée sur les zones pathologiques identifiées par la cartographie électro-anatomique, mais présente un risque de perforation accru vis-à-vis des biopsies septales. En pratique clinique, elle est rarement réalisée pour le diagnostic initial.

► **Critère majeur** : moins de 60 % de myocytes résiduels à l'analyse morphométrique (ou moins de 50 % si la valeur est seulement estimée), avec remplacement fibreux du myocarde au niveau de la paroi libre VD avec ou sans remplacement graisseux sur au moins un échantillon de tissu sur une biopsie endomyocardique.

► **Critère mineur** : de 60 % à 75 % de myocytes résiduels à l'analyse morphométrique (ou 50 % à 65 % si la valeur est seulement estimée), avec remplacement fibreux au niveau de la paroi libre du VD, avec ou sans remplacement graisseux, sur au moins un échantillon de tissu sur une biopsie endomyocardique.

e. Critères selon l'histoire familiale

► Critères majeurs

- CVDA confirmée chez un apparenté au 1^{er} degré selon les critères ci-dessus
- CVDA confirmée à l'anatomopathologie (obtenue par autopsie ou chirurgie) chez un apparenté au 1^{er} degré
- Identification d'un variant génétique pathogène considéré comme associé ou probablement associé à la CVDA chez le patient évalué (une analyse génétique négative n'exclut pas le diagnostic)

► Critères mineurs

- Antécédent de CVDA chez un apparenté au 1^{er} degré chez qui il n'est pas possible ou faisable de vérifier s'il remplit les critères ci-dessus.
- Mort subite prématurée chez un apparenté au 1^{er} degré avant l'âge de 35 ans, due à une CVDA suspectée.
- CVDA confirmée à l'examen anatomopathologique ou selon les critères ci-dessus, chez un apparenté du 2^e degré.

4.3 Outils du diagnostic et du suivi

Le diagnostic de CVDA peut être particulièrement difficile en raison de l'absence de critères de diagnostic spécifiques uniques, de la pénétrance incomplète et du large spectre de manifestations cliniques.⁸ Le principal problème des manifestations ECG et d'imagerie est qu'elles ne reflètent qu'une cardiomyopathie du VD, dont la CVDA est l'étiologie la plus fréquente. La deuxième limitation est le manque de sensibilité des techniques courantes d'imagerie pour le diagnostic précoce en cas d'atteinte focale du VD et leur manque de spécificité pour le diagnostic différentiel avec d'autres cardiomyopathies arythmogènes impliquant le VD. Enfin, plusieurs critères ECG et d'imagerie sont sujets à la subjectivité.⁸

Ces critères étant additionnels, une analyse complète associant ECG 12 dérivations, ECG à haute amplification, Holter ECG des 24 heures, ECG d'effort et analyse morphologique du VD par échocardiographie 2D et IRM cardiaque est nécessaire en cas de suspicion clinique à la recherche de critères diagnostiques ([Tableau 1. Examens paracliniques initiaux recommandés chez les patients suspects de CVDA](#))

- **ECG 12 dérivations de repos**
- **L'épreuve d'effort** (sur vélo ou tapis roulant) peut être réalisée à visée diagnostique, ayant pour but de déclencher et de documenter des troubles du rythme ventriculaire, ou à visée pronostique pour vérifier l'absence de troubles du rythme sous traitement.
- **L'ECG-HA** (ECG à haute amplification) à 40 Hz recherche des potentiels tardifs (PT). L'enregistrement dure quelques minutes et permet de mettre en évidence des zones de conduction électrique ralentie dans le myocarde
- **L'échographie cardiaque** est utilisée pour éliminer une autre cardiopathie pouvant donner des troubles du rythme (CMH ou CMD) et rechercher des anomalies du VD.

Dans les formes limitées ou au début de la maladie, l'échographie est fréquemment normale et ne doit pas écarter le diagnostic de CVDA. Dans les formes plus évoluées, le VD est dilaté et hypokinétique.

- **L'IRM** permet à la fois d'analyser le degré de dilatation et la fonction contractile du VD et du VG, de rechercher des zones de contraction anormale ainsi que la présence de fibrose, ce qui en fait un examen **plus sensible que l'échocardiographie** pour le diagnostic de CVDA.
- Une **analyse génétique moléculaire** doit être proposée chez le propositus en cas de diagnostic avéré ou de forte suspicion clinique (diagnostic certain ou probable selon les critères de la task force) ainsi qu'un **bilan cardiologique des apparentés du 1^{er} degré**. En effet, l'identification d'un variant pathogène dans les gènes associés à la CVDA et/ou l'identification d'apparentés atteints sont des éléments intégrés dans les critères diagnostiques.

Tableau 1. Examens paracliniques initiaux recommandés chez les patients suspects de CVDA

- ECG 12 dérivations
- ECG haute amplification⁹
- Holter ECG des 24-48 heures
- ECG d'effort
- Échographie cardiaque
- IRM cardiaque avec coupes centrées sur le ventricule droit et l'infundibulum pulmonaire et analyse dynamique (centre expert), (ou scanner cardiaque avec analyse 4D en mode ciné si contre-indication à l'IRM)

⁹ Technique d'enregistrement de l'ECG à haute amplification avec sommation, filtrage et moyennage du signal. L'ECG-HA permet d'individualiser après la fin du QRS des activités ventriculaires retardées, de faible amplitude et indétectables sur l'ECG de surface, témoignant de l'existence d'une zone de conduction lente entre des zones fibreuses, dont on sait qu'elle peut donner lieu à des circuits de réentrées. Il s'agit donc d'une méthode de détection d'un substrat potentiellement arythmogène. C'est un marqueur de risque de TV. Trois critères de présence de potentiels tardifs (PT) sont habituellement retenus : 1) une durée du QRS filtré > 114 ms ; 2) un voltage moyen des dernières 40 ms du QRS < 20 microvolts ; 3) une durée des signaux terminaux inférieurs à 40 microvolts > 38 ms. Ils ne peuvent identifier qu'une partie des patients à risque (une éventuelle zone de conduction lente au début (ou au milieu) du QRS et un substrat d'arythmie non réentrante ne pourront pas être détectés), et leur présence ne signifie pas obligatoirement un risque d'arythmie grave. Que le sujet soit sportif ou non n'intervient pas.

4.4 Méthodes diagnostiques additionnelles et autres critères

Il peut être utile de combiner deux techniques d'imagerie différentes en utilisant des protocoles standardisés d'analyse du VD. L'IRM ou le scanner cardiaque peuvent être utiles pour le diagnostic différentiel de la CVDA et jouent surtout un rôle important pour la caractérisation tissulaire, avec la mise en évidence indirecte du remplacement fibro-adipeux.

Le bilan cardiaque paraclinique complémentaire à discuter au cas par cas comporte (Tableau 2) :

- **l'analyse du rehaussement tardif en IRM** ; si la présence de réhaussement tardif n'est pas intégrée dans les critères diagnostiques de 2010, il s'agit d'un élément phénotypique important témoignant de la présence de fibrose et donc d'un substrat arythmogène. La présence de réhaussement tardif témoigne de la présence de fibrose intra-myocardique et est considérée comme pathologique quand elle est transmurale au niveau du VD et médiomurale ou sous-épicaudale au niveau du VG. La présence de réhaussement tardif au sein du VG n'est pas rare dans les formes classiques de CVDA et s'intègre dans le phénotype de la maladie. Ce critère de caractérisation tissulaire a été intégré au sein des critères de Padoue (Annexe 4) ;
- **un scanner cardiaque du VD avec reconstitution 3D et analyse de la cinétique** par analyse ciné-4D permet d'analyser la graisse intra-myocardique et apporte des renseignements morphologiques et fonctionnels importants, identiques à l'angiographie VD conventionnelle, et une analyse précise de cinétique segmentaire du VD. Bien que le scanner ne soit pas inclus dans le consensus de 2010, il a été jugé approprié.¹⁷. Les patients pour lesquels l'IRM est difficile, tels que ceux souffrant de claustrophobie ou ayant un défibrillateur implantable, ainsi que ceux pour qui une CVDA focale est soupçonnée, pourraient particulièrement bénéficier de cette technique ;
- **une cartographie électro-anatomique du VD** avec recherche de zones de bas voltage du VD, en particulier en unipolaire (qui permet de révéler une localisation épicaudale des cicatrices), peut être proposée si une exploration invasive est programmée (angiographie VD, SVP^h, ablation, biopsie) ; elle peut donner des arguments diagnostiques en retrouvant des zones pathologiques VD avec zones de bas voltage et d'électrogrammes fragmentés ou tardifs, témoignant des zones de fibrose ;

^h La SVP consiste à stimuler le ventricule avec un train de stimulation fixe et une ou plusieurs extrasystoles de couplage décroissante jusqu'à la période réfractaire, visant à induire une arythmie ventriculaire soutenue.

- **une échographie cardiaque avec utilisation de produit de contraste** : elle peut aider à mieux visualiser les troubles localisés de cinétique.² L'analyse du **strain VD** peut être utile en complément des paramètres d'analyse de la fonction VD ainsi que l'analyse 3D du VD ;
- **l'angioscintigraphie isotopique avec analyse de phase de Fourier** se pratique à l'aide d'un produit injecté par voie veineuse, qui se fixe sur les cellules sanguines. Après un délai de 30 à 60 min, une caméra étudie le flux sanguin traversant le cœur et permet d'analyser finement le VD. Elle permet d'étudier l'hétérogénéité de la contraction VD, de visualiser des zones d'hypokinésie, d'akinésie, ou de dyskinésie, et donc de déceler des zones de contractilité anormale relativement typiques de la maladie. Elle permet donc d'apprécier d'une façon fiable la contractilité globale des ventricules, le volume ventriculaire et la fraction d'éjection droite (et éventuellement gauche) si la maladie est étendue ;
- **l'angiographie VD conventionnelle** est historiquement considéré comme l'examen de référence dans la CVDA mais nécessite une certaine expertise pour son interprétation. Elle doit être réalisée d'une façon sélective en deux incidences différentes. Dans les formes diffuses, les anomalies angiographiques consistent en une dilatation cavitaire droite avec dysfonction systolique et baisse de la fraction d'éjection associée à des troubles de cinétique segmentaire avec akinésie et dyskinésie segmentaires, des fissures pariétales profondes (plus importantes que l'aspect en "pile d'assiettes" physiologique), ou de lacunes infundibulaires non opacifiées. Ces anomalies prédominent sur la paroi infundibulaire et antérieure, l'apex du VD, et la paroi inférieure (« triangle de dysplasie ») La dilatation et dysfonction globale du VD ne sont pas toujours retrouvées dans les formes localisées où prédominent les troubles de cinétique segmentaire ;
- **un test à l'isoprénaline** peut également être pratiqué : il vise à déclencher des arythmies ventriculaires du VD d'origine autre qu'infundibulaire ou des ESV polymorphes avec phénomènes répétitifs chez des patients suspects de CVDA. L'incidence des arythmies ventriculaires déclenchées est significativement plus élevée lors de ce test que lors d'une épreuve d'effort chez des patients nouvellement diagnostiqués ;¹⁸
- **biopsie endomyocardique** : comme indiqué plus haut, la biopsie endomyocardique est rarement utilisée en pratique clinique du fait du risque de cette procédure invasive et de son faible rendement diagnostique. Elle peut être combinée à la cartographie électro-anatomique.

Tableau 2. Bilan paraclinique complémentaire à discuter au cas par cas

- Scanner cardiaque VD avec reconstitution 3D, analyse de la cinétique en mode ciné-4D et analyse de la graisse intra-myocardique.
- Angiographie du VD.
- Cartographie électro-anatomique du VD et stimulation ventriculaire programmée.
- Angioscintigraphie de phase VD/VG isotopique.
- Échographie cardiaque avec injection de contraste, analyse du strain VD, analyse 3D.
- Test à l'isoprénaline.

4.5 Cas particulier des formes gauches dominantes

Des critères diagnostiques de la forme gauche dominante ont été proposés en 2020 par l'école de Padoue (critères de Padoue, en Annexe 4). Cette forme ne s'intègre pas stricto-sensu dans le cadre de la CVDA telle que définie ci-dessus mais dans le cadre plus large des CMA comme discuté précédemment. Elle est caractérisée par une atteinte gauche dominante, avec ou sans dysfonction ventriculaire, avec présence d'un **substrat ventriculaire arythmogène identifiable** sous la forme de réhaussement tardif sous épicardique ou médiomural à l'IRM cardiaque **associé à la présence d'un variant pathogène dans les gènes connus comme étant associés aux CMA** (en particulier *DSP*, *DES*, *LMNA*, *PLN*, *FLNC* : Cf. § Génétique).

En effet, les anomalies structurelles du VG de la CMA « gauche dominante » ne sont pas assez spécifiques, en raison du chevauchement avec les caractéristiques phénotypiques d'autres maladies non génétiques du muscle cardiaque. Par conséquent, le diagnostic de la CMA « gauche dominante » nécessite, en plus des anomalies structurelles du VG, la démonstration d'un génotypage positif en lien avec le phénotype.

D'autres critères mineurs sont proposés comme la présence d'un microvoltage dans les dérivations périphériques, des ondes T négatives dans les dérivations V4 à V6 en absence de BBG et la présence de troubles du rythme ventriculaire, soutenus ou non, à type de retard droit.

Cette forme, comme la CVDA classique, peut s'accompagner de phénomènes myocarditiques parfois récidivants pouvant parfois révéler la maladie.

4.6 Diagnostics différentiels

Les **principaux diagnostics différentiels à envisager** sont une myocardite d'autre origine, la sarcoïdose, la CMD, le cœur d'athlète, les ESV ou une TV idiopathique du VD (le plus souvent de localisation infundibulaire), un syndrome de Brugada,ⁱ la maladie d'Uhl,^j une anomalie d'Ebstein, un shunt gauche-droit (communication interauriculaire, retour veineux pulmonaire anormal), une régurgitation tricuspide, un infarctus inférieur avec extension au VD.⁸

ⁱ Maladie génétique responsable de troubles du rythme ventriculaires, caractérisée par un sus-décalage en dôme du segment ST suivi d'une onde T négative sur les dérivations V1 et V2 et un risque de syncope voire de mort subite par fibrillation ventriculaire alors que le cœur est structurellement sain.

^j Absence presque complète du myocarde dans le VD (ou VD à paroi mince) le rendant non fonctionnel. Sa prévalence est inférieure à 1 / 1 000 000.

5. Génétique de la CVDA

5.1 Gènes associés à la CVDA

La CVDA est une pathologie héréditaire avec une transmission le plus souvent autosomique dominante. À ce jour, **16 gènes ont été associés avec le phénotype de la CVDA**. Un variant pathogène causal (**défini comme un variant pathogène de classe 4 ou 5,^k autrefois désigné sous le nom de « mutation »**) est retrouvé dans **la moitié des cas**, en grande majorité dans les gènes codant des composants du desmosome^l cardiaque. Ces données génétiques suggèrent que les anomalies du desmosome sont une voie commune finale, faisant de la CVDA une "**desmosomopathie**" dans sa forme typique (tableau de « dysplasie » VD telle qu'initialement rapportée), mais d'autres gènes associés à d'autres cardiomyopathies ou canalopathies sont impliqués avec des tableaux moins typiques, les rapprochant d'autres CMA.

Les **variants génétiques causaux**, ont généralement un **mode de transmission autosomique dominant** (c'est-à-dire que la maladie peut toucher aussi bien les hommes que les femmes et qu'il existe un risque de 50 % pour un apparenté du 1^{er} degré d'être porteur du variant causal) avec une **pénétrance incomplète**, conduisant à un phénotype cardiaque isolé. Divers types de variants génétiques causaux (faux-sens, non-sens, variants d'épissage, insertions/délétions ponctuelles décalant le cadre de lecture avec codon-stop prématuré ou larges délétions de type CNV^m) sont possibles, et la plupart sont privéesⁿ même si certains variants pathogènes récurrents avec effet fondateur sont décrites. La plupart des gènes impliqués dans la CVDA codent des protéines composant le desmosome cardiaque, qui est une structure de jonction intercellulaire jouant un rôle important dans le maintien de l'intégrité du tissu cardiaque, en particulier face au stress mécanique. Ainsi, **des variants pathogènes dans les gènes du desmosome cardiaque sont identifiées chez 33 % à 63 % des cas index^o**, selon les séries. Les variants pathogènes des gènes du desmosome sont associées à une faible pénétrance, car **seuls**

^k Classe 5 : variants pathogènes ; classe 4 : variants probablement pathogènes ; classe 3 : variants de signification incertaine ; classe 2 : variants probablement bénins ; classe 1 : variants bénins.

^l Les cardiomyocytes contractiles composant le muscle cardiaque sont des cellules musculaires particulières en raison des disques de jonctions (ou disques intercalaires) qui les relient. Ces disques intercalaires contiennent au sein de l'*area composita* des desmosomes (région où la membrane plasmique d'une cellule adhère à une cellule adjacente ou à la lame basale sous-jacente), des jonction adhérentes et des jonctions communicantes (*jonctions gap*). Les desmosomes permettent de lier les cardiomyocytes ensemble, jouant un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité du tissu cardiaque et sa résistance au stress mécanique, alors que les jonctions communicantes permettent les transferts ioniques et la conduction électrique inter-cellulaire.

^m CNV : *copy number variation*, variation du nombre de copies d'un gène

ⁿ Un variant privé est un variant qui n'existe qu'au sein d'une seule famille

^o Ou *probands*, ou *propositus*. Première personne atteinte de la maladie génétique identifiée dans la famille, à partir de laquelle on prodigue un conseil génétique.

un tiers des apparentés porteurs de variants pathogènes remplissent l'ensemble des critères diagnostiques de la CVDA.

La plakophiline-2 (PKP2) est le principal gène causal de la maladie : il représente 50 % à 92 % des variants pathogènes identifiés, selon les cohortes. Les variants pathogènes *PKP2* sont en règle générale de transmission autosomique dominante et sont plus susceptibles de conduire à un phénotype classique droit dominant avec atteinte isolée du VD que les autres gènes desmosomaux.⁸

Le gène de la desmoplakine (DSP) est responsable de phénotypes variables, avec formes droites dominantes (CVDA typiques), formes biventriculaires ou, plus fréquemment, une CMA avec atteinte gauche dominante. Ils sont identifiés chez **3-5 % des patients** avec un phénotype souvent sévère, un risque plus élevé de mort cardiaque subite et d'insuffisance cardiaque en phase terminale.^{19,20} Ils peuvent être associés à une inversion des ondes T et à un microvoltage, plus fréquents dans les dérivations V4 à V6,⁸ et à des formes inflammatoires aiguës avec douleur thoracique, élévation de la troponine et œdème myocardique en IRMc pouvant mimer des myocardites d'autres origines.

Les variants pathogènes **du gène desmoglénine 2 (DSG2) ont été associées à une atteinte biventriculaire fréquente** (20 % à 50 %). Les porteurs pourraient présenter un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque et de transplantation cardiaque que les porteurs de variants pathogènes *PKP2*.⁸

Rarement, des variants pathogènes **de la plakoglobine (JUP), DSP ou DSC2**, peuvent conduire à des **syndromes cutanéocardiaques** associant une CVDA (droite ou biventriculaire) à des anomalies cutanées (kératodermie palmoplantaire, alopecie et fragilité cutanée), des cheveux (laineux) et / ou dentaires (oligodontie), telles que la maladie de Naxos^p et le syndrome de Carvajal^q. Souvent ces formes avec syndrome cutanéocardiaque sont de transmission autosomique récessive et sont liées à des variants pathogènes homozygotes ou hétérozygotes composites, plus rarement à des variants dominants (*DSP*).

Certains patients (4 % à 20 %) sont porteurs de **multiples variants pathogènes avec un statut génétique complexe** ; ils ont un phénotype plus sévère, une pénétrance plus élevée, une apparition précoce d'arythmies ventriculaires et d'insuffisance cardiaque, une implication plus fréquente du VG et un risque plus élevé de mort subite.

^p Du nom de l'île grecque où elle a d'abord été observée ; elle comporte des cheveux laineux dès la naissance et une kératodermie palmoplantaire qui se développe au cours de la première année de la vie. La CVDA se manifeste à l'adolescence avec une pénétrance de 100 %. <https://www.orpha.net/>

^q Variante du syndrome de Naxos en Inde et en Équateur, dans laquelle la CVDA se manifeste dans l'enfance et entraîne plus fréquemment une insuffisance cardiaque. <https://www.orpha.net/>

D'autres **gènes non desmosomaux** ont été associés au phénotype CVDA, et peuvent être liés à des formes classiques ou non : ⁸

- **CTNNA3**, qui code pour l'alpha-T caténine ;
- **CDH2**, qui code pour la protéine de jonction N-cadhérine ;
- **TMEM43**, qui code pour une protéine de l'enveloppe nucléaire (LUMA), a été associé à une pénétrance élevée et à un risque élevé de trouble du rythme ventriculaire et d'insuffisance cardiaque, en particulier chez les hommes ;²¹
- **LMNA**, qui code pour des protéines d'enveloppe nucléaire (lamines A et C^r), et **DES**, qui code pour la desmine (filaments intermédiaires), provoquent classiquement une cardiomyopathie dilatée (CMD) ou hypokinétique avec des troubles de conduction (bloc auriculo-ventriculaire ou dysfonction sinusale), des arythmies ventriculaires fréquentes et/ou une dystrophie musculaire. Des variants dans ces gènes peuvent être à l'origine de cardiomyopathies arythmogènes avec atteinte droite dominante, souvent de mauvais pronostic ;
- **PLN**, qui code pour la protéine régulatrice du calcium phospholamban, provoquent des cardiomyopathies arythmogènes gauches dominantes, biventriculaires ou plus rarement droites dominantes, caractérisées par un risque élevé de mort subite et d'insuffisance cardiaque ;
- **SCN5A**, qui code pour le canal sodique Nav1.5, est associé classiquement aux syndromes de Brugada et du QT long (SQTL3) ainsi qu'à des troubles conductifs, mais peut parfois provoquer des cardiopathies arythmogènes gauches dominantes, biventriculaires ou droites dominantes ;
- **FLNC**, qui code pour la filamine C, est associé classiquement à la CMD et à la cardiomyopathie hypertrophique, mais peut être impliquée dans des phénotypes droits dominants arythmogènes ;
- des variants **RYR2**, responsables classiquement de tachycardie ventriculaire (polymorphe) catécholergique (TVC), ont été identifiés chez des patients présentant des arythmies ventriculaires polymorphes adrénérgiques et une cardiomyopathie VD, quoique rarement chez des patients présentant un phénotype CVDA conventionnel. Néanmoins, le rôle de **RYR2** dans la CVDA reste incertain ;
- de rares variants faux-sens **TTN**, qui codent pour la protéine sarcomérique titine, ont été trouvées chez des patients atteints de CVDA, mais leur pathogénicité reste incertaine ;

^r Protéines fibreuses qui forment la lamina nucléaire. Une anomalie de ces protéines peut être cause désignées sous le nom de laminopathies.

- **TGF β 3** : des variants ont été identifiés au sein des régions régulatrices 5' et 3' de ce gène dans deux familles, mais son rôle dans la CVDA reste à préciser.

5.2 Conseil génétique et test génétique moléculaire

Une **analyse génétique moléculaire** doit être proposée chez le propositus en cas de diagnostic avéré ou de forte suspicion clinique (diagnostic certain ou probable selon les critères de la task force) ainsi qu'un **bilan cardiologique des apparentés du 1^{er} degré**. L'analyse génétique moléculaire peut également être utile dans les phénotypes "limites" lorsqu'un diagnostic précis est nécessaire, comme pour les athlètes de compétition, après avis auprès d'un centre de référence/compétence.⁸

Le risque des apparentés du 1^{er} degré d'être porteur du variant familial est de 50 % en règle générale. Il faut expliquer au patient la nécessité d'informer les apparentés du diagnostic et la nécessité d'une surveillance cardiologique. La stratégie de dépistage familial dépend de l'identification préalable ou non d'un variant génétique causal chez le propositus (Figure 3). Le bilan clinique chez les apparentés est le même que le bilan clinique initial chez le propositus et doit être répété régulièrement tous les 1 à 3 ans à partir de l'âge de 10 ans (Tableau 5).

Le **diagnostic clinique chez les apparentés** est particulièrement difficile dans le cas de la CVDA en raison de la faible pénétrance des variants pathogènes et de l'expressivité variable. Les critères diagnostiques ne sont complets que chez un tiers des apparentés porteurs du variant familial. Ainsi, une proportion significative d'individus porteurs du variant génétique causal de CVDA ont une expression absente ou incomplète de la maladie (jusqu'à 2/3 selon les études familiales).¹³ **Le bilan clinique n'est donc souvent pas suffisamment sensible pour prédire leur statut génétique**. De plus, la pénétrance augmente avec l'âge, ainsi des apparentés phénotypiquement sains peuvent développer des symptômes et une CVDA des années après le bilan initial.⁸ D'où l'importance de renouveler régulièrement le bilan cardiaque.

La pénétrance des variants causaux est plus importante chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge et l'activité sportive intensive. Les femmes porteuses de variants pathogènes ont moins de risques d'exprimer la maladie que les hommes et sont donc plus susceptibles d'être porteuses saines du variant pathogène sans expression phénotypique. Les causes d'une telle différence de pénétrance liée au sexe ne sont pas encore entièrement comprises, mais des niveaux plus élevés de participation à des sports intensifs voire de compétition chez les hommes, ou des facteurs hormonaux, pourraient expliquer certaines différences.⁸

L'**identification du variant génétique causal** de la maladie dans les familles est donc très utile pour identifier les apparentés à risque de développer ou de transmettre la maladie, et ainsi préciser le conseil génétique. En effet, l'identification du **variant pathogène causal** chez le cas index permet de proposer aux apparentés qui le souhaitent la réalisation d'un test génétique dit pré-symptomatique afin de déterminer leur statut génétique vis-à-vis de ce variant, et ainsi définir la prise en charge cardiologique adéquate et le risque pour leur descendance.

Un test génétique pré-symptomatique ne peut être proposé à la famille qu'en cas d'identification du variant génétique pathogène causal de la maladie et ne doit pas être proposé en cas d'identification de variant génétique de signification inconnue ou incertaine. En l'absence du variant familial causal chez un apparenté, il n'y aura pas besoin de poursuivre de surveillance cardiologique spécifique vis-à-vis de ce risque familial ; l'autre conséquence est qu'il n'y a pas de risque de transmission à la descendance.

En revanche, si le variant familial est présent, il faudra organiser un bilan cardiologique approfondi et une surveillance cardiologique régulière ainsi qu'un encadrement des activités sportives pour déterminer à quel moment la prise en charge thérapeutique est utile. L'autre conséquence, dans cette hypothèse, est qu'il existe un risque pour la descendance.

Cependant, le dépistage génétique est négatif pour 40 % à 50 % des cas index atteints de CVDA. Ainsi, **un résultat de dépistage génétique négatif chez un cas index n'exclut pas le diagnostic de CVDA ; il n'exclut pas non plus une origine génétique de la maladie** et donc le risque pour les apparentés, toutes les causes génétiques de la CVDA n'étant pas connues. **Si le variant génétique causal n'est pas identifié dans la famille, une surveillance au long cours est recommandée pour les apparentés au premier degré**, car l'expression tardive de la maladie est possible.

Tableau 3. Recommandations concernant le conseil génétique

- Un conseil génétique doit être proposé à tout patient avec une CVDA.
- Un test génétique moléculaire est recommandé chez tout patient (propositus) avec CVDA avérée ou de forte suspicion clinique (diagnostic certain ou probable selon les critères de la task force), car il permet d'optimiser le conseil génétique et de guider au mieux la surveillance cardiologique des apparentés.
- Un variant génétique causal est identifié chez 50 à 60 % des cas index. L'absence de variant causal identifié chez le cas index n'exclut pas l'origine génétique de la maladie.
- Lorsqu'un variant pathogène est identifiée chez le propositus, un test génétique pré-symptomatique doit être proposé aux apparentés du premier degré (habituellement à envisager chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans).
- Le médecin prescripteur doit informer, en amont de la prescription, le consultant de l'obligation légale d'informer ses apparentés en cas d'identification d'un variant génétique causal.²²
- Le conseil génétique doit être donné, et le test génétique prescrit, par un médecin, généticien ou non, ayant une expertise de la maladie, au sein d'une équipe pluridisciplinaire en lien avec un généticien clinicien (obligatoire pour la prescription du test génétique pré-symptomatique chez les apparentés). NB : liste des Centres de référence et de compétence sur www.filiere-cardiogen.fr.
- Le test génétique moléculaire peut parfois être discuté au cas par cas dans certaines situations comme outil de diagnostic étiologique, diagnostic différentiel, complément de stratification pronostique.
- Si le variant génétique causal est identifié, un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être discuté à la demande des couples. Cependant, la recevabilité de ce type de demande est discutable au regard de la loi, compte-tenu de la pénétrance incomplète, de la variabilité d'expression et des thérapeutiques existantes. Chaque demande doit être discutée au cas par cas en Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

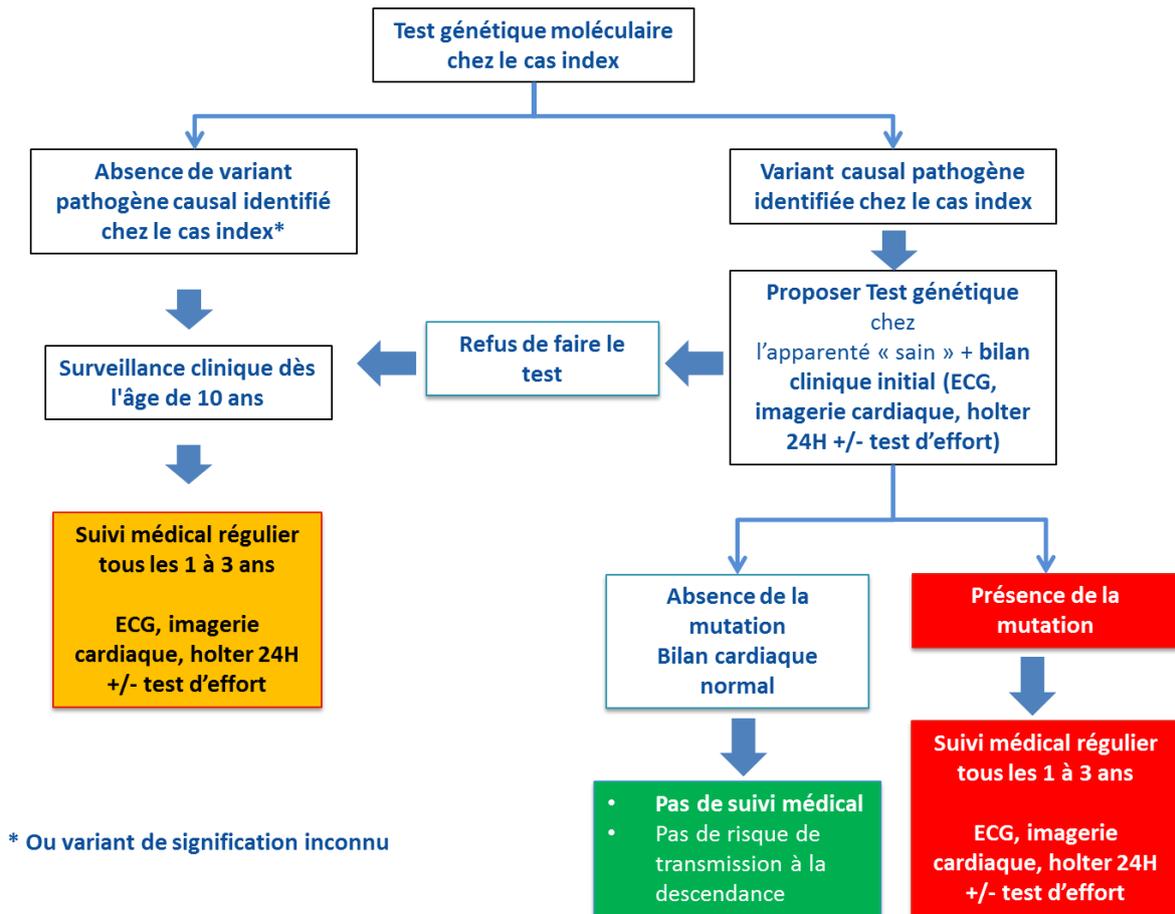


Figure 3. Modalités du dépistage familial

6. Modalités de surveillance des patients et de leur famille

Une **surveillance régulière** par le cardiologue spécialiste est nécessaire, certains examens doivent être refaits régulièrement (ECG, Holter, épreuve d'effort, imagerie cardiaque, Tableau 4) pour pouvoir adapter le traitement en fonction de l'évolution, en particulier des troubles rythmiques et de la dysfonction ventriculaire droite et/ou gauche. L'apparition de tout nouveau symptôme (en particulier palpitations ou malaise) peut justifier des examens plus approfondis, comme un Holter de longue durée ou la réalisation d'une stimulation ventriculaire programmée.

Tableau 4. Modalités de surveillance des patients atteints

- Évaluation clinique, ECG, Holter de 24 heures, épreuve d'effort : suivi annuel ou en cas d'apparition / aggravation des symptômes.
- Échographie cardiaque tous les 12 à 24 mois : surveillance volume/fraction de raccourcissement du VD et FEVG.
- IRM cardiaque (ou scanner cardiaque si IRM contre-indiquée) tous les 3 à 5 ans.

Une **surveillance cardiologique régulière est recommandé chez tous les apparentés du 1^{er} degré à compter de l'âge de 10 ans** (ou plus tôt en cas de cas précoce dans la famille ou en cas de pratique de sport de compétition), **car la transmission est autosomique dominante dans la majorité des cas**. Une surveillance cardiologique des apparentés est recommandée **tous les 1 à 3 ans** à la recherche de signes de la maladie, sauf si le test génétique a exclu le variant pathogène causal (Tableau 5). La surveillance sera d'autant plus fréquente que l'apparenté est jeune et sportif.

Tableau 5. Modalités de surveillance des apparentés (porteur de variant pathogène sans phénotype ou génotype inconnu)

- Évaluation clinique, ECG, Holter de 24 heures et imagerie cardiaque (ETT, IRM ou scanner selon les capacités et expertises locales), ± test d'effort tous les 1 à 3 ans
- Début du dépistage vers 10 ans
- Le suivi sera d'autant plus fréquent que les apparentés sont jeunes et sportifs ou en cas d'apparition de symptômes ou d'anomalies au bilan cardiaque
- Dans les familles où un variant pathogène causal est identifié, la surveillance cardiologique peut être suspendue chez les apparentés non-porteurs du variant et ayant un bilan cardiaque normal

7. Prise en charge thérapeutique

Dans la CVDA, en l'absence de traitement curatif, le traitement est symptomatique et palliatif visant à (1) prévenir et à traiter les arythmies ventriculaires, et (2) à traiter la dysfonction ventriculaire droite et/ou gauche.

7.1 Stratification du risque rythmique

La prévention de la mort cardiaque subite reste la pierre angulaire de la prise en charge de la CVDA. Ainsi, il est important que chaque patient puisse bénéficier d'une évaluation de ce risque au moment du diagnostic, mais également régulièrement au cours du suivi. De nombreux facteurs de risque ont été proposés, mais la petite taille des échantillons et l'hétérogénéité des populations ont limité leur validité. En conséquence, la stratification du risque est évolutive en fonction des connaissances issues de la littérature. Par ailleurs, les facteurs du risque rythmique identifiés diffèrent en fonction du critère retenu. Selon les études, les critères de jugement retenus englobent soit toutes les TV (ou chocs appropriés par le défibrillateur) y compris les TV lentes bien tolérées sur le plan hémodynamique soit uniquement les arythmies ventriculaires létales (souvent définies par des TV rapides > 250 bpm ou FV). Le risque de TV augmente avec l'étendue du substrat arythmogène.

Les facteurs de risque les plus significatifs, identifiés dans les études,^{23,27,24} sont :

- le **jeune âge**,
- le sexe **masculin**,
- la présence d'une **TV/FV soutenue** ou **non soutenue**,
- la **charge en ESV**,
- une **syncope** inexpliquée,
- **l'étendue de l'inversion de l'onde T** dans les dérivations précordiales et inférieures sur l'ECG,
- le **degré de dysfonction VD**,
- la présence d'une **dysfonction VG associée**,
- la présence de **TV inductible à la SVP**,²⁵
- certains **facteurs génétiques** comme la présence de variant pathogène dans des gènes à plus haut risque rythmique (*DSP*, *TMEM43*, *PLN*, *LMNA*) ou la présence de double variants pathogènes

D'autres facteurs prédictifs ont été retrouvés comme la faible amplitude ou la fragmentation de QRS, l'étendue des zones de bas voltage et des électrogrammes fractionnés en cartographie électro-anatomique.²⁶ Une SVP positive est associée à un plus haut risque d'évènement ventriculaire soutenu au cours du suivi ; cependant, sa négativité n'exclut pas un risque rythmique élevé en présence d'autres facteurs de risque majeurs.

Une collaboration internationale de 18 centres d'Europe et d'Amérique du Nord a mis au point un modèle de risque en prévention primaire où le sexe masculin, l'âge jeune relatif, la fonction VD, l'étendue des troubles de la repolarisation, la présence de TVNS, la charge en ESV et l'antécédent de syncope étaient les prédicteurs les plus précis dans la cohorte à risque étudiée. Le modèle intégrant ces variables permet de déterminer le risque de trouble du rythme ventriculaire à 5 ans chez un patient donné. Ce **calculateur de risque** est disponible sur le site www.arvcrisk.com.²⁷ Un nouveau modèle est proposé par la même équipe en 2020, visant cette fois-ci à déterminer le risque d'arythmie ventriculaire létale (TV/FV soutenue > 250 bpm ou mort subite) en prévention primaire ou secondaire. Il inclut **l'âge jeune** relatif, le **sexe masculin**, l'étendue des **troubles de la repolarisation**, la présence de **TVNS** et la charge en **ESV**.²⁸ Des études sont nécessaires pour déterminer les valeurs-seuils et l'intérêt en pratique clinique de ces scores.

Les recommandations de 2019 de l'HRS sur la CMA retiennent comme **facteurs de risque rythmique majeurs** la syncope, la présence de TVNS, la SVP positive et une dysfonction VG avec FEVG < 50 %, et comme **facteurs de risque mineurs** le sexe masculin, un nombre d'ESV > 1000 / 24h, une dysfonction VD telle que définie comme un critère majeur selon les critères de 2010, le statut de propositus et la présence de plus d'un variant pathogène.²⁴

7.2 Sport

Le sport, en particulier le sport de compétition, joue un rôle majeur et démontré dans l'expression de la maladie et le risque d'évènement rythmique. En effet, le sport joue un rôle dans le déclenchement des arythmies ventriculaires via le stress adrénergique et dans l'évolution de la maladie via le stress mécanique induit.

L'encadrement de l'activité sportive est donc un point majeur de la prise en charge des malades et des individus à risque porteurs du variant familial. La restriction de l'activité sportive devra être plus stricte chez les individus symptomatiques, avec une atteinte structurelle modérée à sévère, ou présentant des arythmies ventriculaires, soutenues ou non.

Les sports de compétition sont particulièrement à risque, comme le montre la Figure 5 (Cf. ci-dessous)²⁹ et le fait que leur pratique multiplie par plus de cinq ($p < 0,0001$) le risque de mort subite chez les adolescents et adultes jeunes.³⁰ La pratique d'activité sportive intensive augmente également le risque de développer la maladie chez les porteurs de variant pathogène à risque. Si le cut-off d'intensité et de durée d'activité sportive associé à une élévation du risque reste encore mal évalué, une activité physique > 17 à 21 MET-heure/semaine serait associée à une élévation du risque rythmique et à la dysfonction VD et VG.³¹ Les données de cette étude suggèrent par ailleurs que c'est l'intensité du sport plus que sa durée qui est associée à une élévation du

risque, la combinaison des deux (durée > 2,5 heures/semaine et intensité > 6 METs) étant la plus à risque.

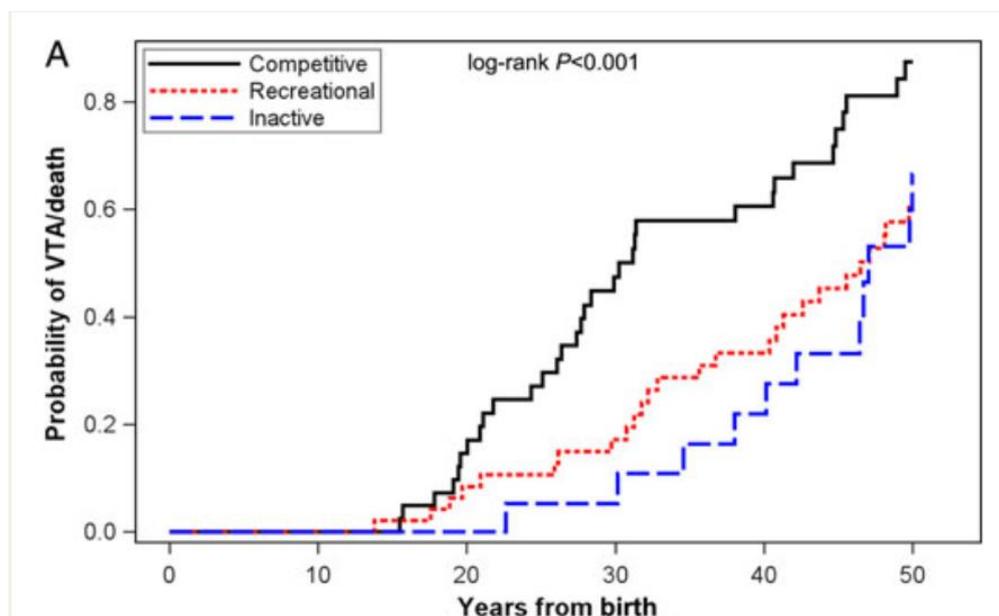


Figure 4 Graphique de Kaplan – Meier. Probabilité cumulée de TV/décès depuis la naissance chez les probants ayant une CVDA par niveau sportif. D'après ²⁹.

Le sport de compétition est contre-indiqué, que ce soit chez les patients avec³² ou sans³³ variant pathogène desmosomal et chez les porteurs de variant pathogène sans expression phénotypique. Les patients avec CVDA avec facteurs de risque rythmique (Cf. supra) doivent particulièrement limiter leur activité physique.³⁴ Il faut éviter tout produit visant à améliorer les performances physiques. Par ailleurs, il faut prendre en compte le type de sport, les sports dynamiques avec pratique fractionnée comme les sports collectifs (football, basketball, ..) peuvent être plus à risque de mort subite en particulier chez les athlètes de compétition.

La bonne adhérence au traitement, en particulier bêta-bloquant, et une bonne hydratation sont des pré-requis ; **la durée des sports de loisir doit être limitée pour une durée raisonnable sans exercices intenses ou prolongés**, et en évitant les efforts par forte chaleur. Un suivi régulier annuel voire bi-annuel est recommandé avec test d'effort chez les patients qui pratiquent régulièrement une activité physique. La présence d'arythmies induites à l'effort doivent aboutir à des restrictions plus sévères. L'apparition de nouveaux symptômes doit entraîner un arrêt de toute activité physique jusqu'à nouvelle évaluation.

Les recommandations du consensus d'experts (issue des recommandations européennes)³⁵ **sont les suivantes :**

- la participation à 150 min d'exercice de faible intensité^s récréatifs par semaine est envisageable pour tous les individus. (*Recommandation de classe IIa*) ;
- la participation à des exercices / sports récréatifs d'intensité faible à modérée, si désirée, peut être envisagée pour les personnes sans antécédent d'arrêt cardiaque ou d'arythmie ventriculaire, de syncope inexpliquée, seulement porteuses d'anomalies cardiaques structurales minimales, ayant moins de 500 ESV prématurées / 24 h et n'ayant aucun signe d'arythmie ventriculaire complexe induite par l'effort (*Recommandation de classe IIb*) ;
- la participation à des exercices/sports récréatifs de haute intensité ou à tout autre sport de compétition n'est pas recommandée chez les personnes atteintes de CVDA, y compris chez les apparentés porteurs de variant pathogène sans expression clinique (*Recommandation de classe III*).

		Composante dynamique croissante →		
		A. Composante dynamique faible (< 40% VO ₂ max)	B. Composante dynamique modérée (40-70% VO ₂ max)	C. Composante dynamique élevée (> 70% VO ₂ max)
Composante statique croissante ↑	III. Composante statique haute (> 50% CVM)	Bobsleigh/luge ^{a,b} Lancer de poids/javelot Gymnastique ^{a,b} Arts martiaux ^a Navigation Escalade Ski nautique ^{a,b} Haltérophilie ^{a,b} Planche à voile ^{a,b}	Musculation ^{a,b} Ski de piste ^{a,b} Planche à roulettes ^{a,b} Snowboard ^{a,b} Lutte ^b	Boxe ^a Canoë-kayak Cyclisme ^{a,b} Décathlon Aviron Patinage (de vitesse) ^{a,b} Triathlon ^{a,b}
	II. Composante statique modérée (20-50% CVM)	Tir à l'arc Course automobile ^{a,b} Plongée (d'un plongeur) ^{a,b} Équitation ^{a,b} Motocyclisme ^{a,b}	Football américain ^a Saut Patinage artistique ^a Rodéo ^{a,b} Rugby ^a Course à pied (sprint) Surf ^{a,b} Natation synchronisée ^b	Basketball ^a Hockey sur glace ^a Ski de fond (technique de patinage) Jeu de la crosse ^a Course à pied (moyenne distance) Natation Handball
	I. Composante statique basse (< 20% CVM)	Billard Bowling Cricket Curling Golf Tir	Baseball ^a Escrime Tennis de table Volleyball	Badminton Ski de fond (technique classique) Hockey sur gazon ^a Course d'orientation Marche athlétique Squash Course à pied (longue distance) Football ^a Tennis

Figure 5. Discipline sportive en relation avec la composante prédominante (habileté, puissance, mixte et endurance) et l'intensité de l'exercice.

Classification des sports selon Mitchell³⁶. Les demandes les plus faibles sur le système cardiovasculaire (débit cardiaque et tension artérielle) sont en vert, les plus importantes en rouge. Les couleurs bleue, jaune et rose décrivent respectivement des demandes cardiovasculaires globales basses, modérées et hautes. VO₂ max : consommation maximale d'oxygène ; CVM : contraction musculaire volontaire maximale ; a : danger de collision ; b : risque de syncope augmenté.³⁷

^s Sports de type IA (billard, bowling, cricket, curling, golf, tir) c'est-à-dire à faibles composantes statiques et dynamiques, selon la classification de Mitchell (Figure 5).

7.3 Traitement bêta-bloquant et anti-arythmiques

L'objectif du traitement bêta-bloquant et anti-arythmique chez ces patients est d'améliorer la qualité de vie en prévenant les arythmies ventriculaires symptomatiques. Il n'existe ni essai prospectif randomisé ni comparaison systématique des stratégies de traitement. En effet, l'évaluation de l'efficacité est difficile dans le contexte d'une maladie rare, car les patients ont tendance à avoir plusieurs événements rythmiques au fil du temps et les médicaments sont souvent modifiés. Par conséquent, l'indication du traitement et le choix du médicament sont empiriques, fonction de l'extrapolation d'autres maladies, de l'expérience des experts, des consensus d'expert et des décisions individuelles.

Malgré l'absence d'étude validant formellement leur efficacité³⁸, **l'utilisation des bêta-bloquants fait consensus**,³⁰ compte-tenu du caractère habituellement adrénurgique des troubles du rythme dans la CVDA. Ils sont à envisager **chez tout patient avec phénotype avéré** de CVDA (*recommandation de classe IIa*) **et chez les patients avec TV récidivantes**, thérapies appropriées du DAI ou inappropriés liés à des tachycardies supraventriculaires (*recommandation de classe I*). Aucune étude n'a comparé l'efficacité des différents bêta-bloquants, néanmoins le consensus d'expert recommande d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs **à la dose maximale tolérée** selon l'âge et le poids.³⁹ L'utilisation prophylactique des bêta-bloquants chez les apparentés porteurs de variant génétique causal mais sans phénotype clinique n'est pas recommandée.

L'**amiodarone**, le **sotalol** et la **flécaine (en association aux bêta-bloquants)** sont largement utilisés dans cette pathologie pour le traitement des troubles du rythme ventriculaire symptomatiques ou entraînant des chocs par le défibrillateur (*recommandation de classe IIB*).^{40,41} Les données disponibles suggèrent que l'**amiodarone** seule ou en association avec des bêta-bloquants est l'anti-arythmique le plus efficace pour prévenir les arythmies ventriculaires, bien que sa capacité à prévenir la mort subite cardiaque ne soit pas prouvée. Néanmoins, le risque élevé d'effets indésirables extracardiaques en fait un traitement le plus souvent de **seconde intention**.

L'association **flécaïnide et bêta-bloquant** semble sûre pour le traitement des arythmies ventriculaires symptomatiques chez les patients atteints de CVDA, mais sera **à éviter en cas de dysfonction VD sévère ou de dysfonction VG**.⁴¹ Les traitements anti-arythmiques ne doivent pas se substituer au défibrillateur automatique implantable chez les sujets à risque quand il est indiqué, aucune preuve n'existant quant à leur impact sur le risque de mort subite.

Les recommandations du consensus d'expert de 2015 sont en Annexe 8.³⁹

7.4 Ablation par cathéter

L'ablation par radiofréquence du substrat des TV dans les CVDA est un traitement de plus en plus fréquemment utilisé chez les patients atteints de TV récidivante. Le substrat arythmogène est lié au remplacement fibrograisseux du myocarde entraînant des zones de conduction lente au sein du VD. Ce substrat progresse à partir de l'épicarde vers l'endocarde au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, **le substrat est le plus souvent principalement épicardique aux stades les plus précoces** et progresse vers l'endocarde parallèlement à l'évolution de la maladie.

Selon une méta-analyse de 10 études comparatives, l'ablation épicardique réduit significativement la récurrence des TV par rapport à l'approche endocardique, au prix d'un risque périprocédural un peu plus élevé, sans bénéfice évident sur la mortalité toutes causes.⁴²

L'ablation par radiofréquence est recommandée en cas de **TV soutenue ou de thérapies appropriées du défibrillateur, au sein de centres experts. Une approche combinée endo/épicardique peut être proposée en 1^{ère} intention** au sein de centres ayant une expertise en ablation épicardique.⁴³ (Cf. Annexe 9). Les récurrences à court et moyen termes sont le plus souvent liées à des procédures incomplètes, soulignant la nécessité de réaliser ces procédures au sein de centres experts pouvant si besoin réaliser un abord épicardique avec comme objectif la non-inductibilité et l'élimination des potentiels pathologiques.

En absence de données, **l'ablation ne peut se substituer au défibrillateur en prévention de la mort subite** chez les sujets à plus haut risque rythmique.

Chez les patients présentant une maladie peu évoluée avec une seule morphologie de TV hémodynamiquement bien tolérée, une ablation sans pose de DAI peut se discuter au cas par cas chez les patients sans autre facteur de risque de mort subite.^{24,39,44}

Les recommandations de l'HRS/EHRA 2019 sur l'ablation de trouble du rythme ventriculaire par radiofréquence sont en Annexe 9.⁴³

7.5 Pose d'un défibrillateur implantable

La prévention de la mort subite par la pose d'un **défibrillateur automatique implantable (DAI)** reste un élément important de la prise en charge des patients. Les études montrent que la protection conférée par le traitement bêta-bloquant et / ou anti-arythmique ou l'ablation par radiofréquence n'est pas parfaite, et que ces thérapeutiques ne peuvent se substituer à la pose d'un DAI chez les patients à haut risque.⁴⁵ Si l'indication du défibrillateur en prévention secondaire fait consensus, les indications en prévention primaire restent plus débattues.

La stratification du risque rythmique, en particulier du risque d'arythmie létale, est donc un élément majeur de la prise en charge (Cf. plus haut). Pour le moment, aucun critère ou outil de stratification pronostique n'est unanimement reconnu et les critères utilisés pour les indications de pose de DAI en prévention primaire varient selon les consensus.³⁴ Le consensus de l'HRS paru en 2019 propose de stratifier le risque en utilisant des critères majeurs et mineurs.²⁴ Les facteurs de risque comme la syncope, la dysfonction VG associée et la dysfonction VD sévère font consensus auprès des experts. Dans les autres cas, les indications doivent être portées au cas par cas après une évaluation complète par un expert dans le domaine, et en prenant en compte la balance bénéfice-risque du défibrillateur, en particulier chez les sujets jeunes, selon les facteurs de risque décrits plus haut.

Le bénéfice du DAI est en effet à mettre en balance avec le risque de chocs inappropriés qui surviennent chez 16 % à 44 % des patients selon les séries. Ce risque semble pouvoir être réduit par l'utilisation concomitante des bêta-bloquants et / ou des anti-arythmiques. Un système endocavitaire simple-chambre reste généralement recommandé afin de minimiser l'incidence des complications à long terme liées aux sondes, principalement chez les jeunes patients. Néanmoins, les défibrillateurs double-chambres peuvent être particulièrement utiles pour pallier à la bradycardie et aux symptômes induits par le traitement bêta-bloquant chez certains patients et améliorer la discrimination entre les arythmies ventriculaires et supraventriculaires afin de diminuer le risque de chocs inappropriés. Chez les patients jeunes, l'implantation d'un système sous-cutané (S-ICD) peut se discuter mais ne permet pas la stimulation antitachycardique (qui est pourtant efficace dans plus de 90 % des cas) et pose parfois des problèmes d'éligibilité en raison du microvoltage fréquent chez ces patients.⁴⁶ L'utilisation combinée du S-ICD et de l'ablation endocavitaire peut se discuter chez certains patients jeunes.

Les indications de l'HRS 2019 sont présentées en Annexe 7

7.6 Chirurgie et transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque orthotopique est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère et/ou des arythmies ventriculaires récurrentes réfractaires.⁴¹ La cardiomyoplastie du ventricule droit n'a plus sa place dans la prise en charge.

7.7 Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le traitement de l'**insuffisance cardiaque** et de la dysfonction ventriculaire n'a pas de spécificité. En cas de dysfonction VD symptomatique ou de dysfonction VG symptomatique ou non, le traitement rejoint celui de l'insuffisance cardiaque avec ajout au bêta-bloquant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ARAII, de diurétiques et d'anti-aldostérone.²⁴ Au cas par cas, une transplantation cardiaque peut être proposée chez les patients éligibles les plus graves. En cas de dilatation et de dysfonction VD importante, la présence d'un thrombus VD devra être recherché et traité par anticoagulation curative. Le rôle préventif des IEC pour prévenir la dysfonction ventriculaire gauche ou droite chez les porteurs de variant pathogène à risque n'est actuellement pas démontré.²

7.8 Prise en charge psychologique et médico-sociale

- L'annonce de la maladie, de son caractère potentiellement héréditaire et létal, peuvent provoquer des désorganisations et déséquilibres psychologiques pour le patient et son entourage. Il est donc recommandé de **faire appel à un psychologue clinicien**. Un centre de ressource psychologique à été créé en ce sens au sein de la filière Cardiogen (psy.cardiogen.psl@aphp.fr).
- Le patient peut bénéficier de l'exonération du ticket modérateur au titre de l'**ALD 5** (Affection de Longue Durée N°5, §5.4),⁴⁷ au titre des troubles du rythme graves : troubles du rythme ventriculaire pouvant entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque. Le statut de travailleur handicapé peut être demandé selon les symptômes.

7.9 Contraception, grossesse, accouchement et périnatalité

Tous les types de contraception sont en général autorisés.

Le pronostic de la grossesse chez les patientes atteintes de CVDA a été documenté par trois études qui ont évalué les risques cardiaques pendant la grossesse et l'impact de la CVDA sur la grossesse.^{48,49,50} Dans ces études, la CVDA semble associée à un **faible taux d'événements cardiaques majeurs** pendant la grossesse ; **l'accouchement par voie basse semble sûr**. Le risque d'arythmie ventriculaire soutenue semble peu prévisible et justifie la **poursuite des bêta-bloquants** pendant la grossesse.

Le plus souvent, la grossesse peut être menée dans de bonnes conditions, sous réserve d'une **surveillance cardiologique et obstétricale étroite** (maternité de niveau 2 minimum). Une **prise en charge multidisciplinaire** avec des obstétriciens, cardiologues, anesthésistes et pédiatres est recommandée. Un conseil préconceptionnel multidisciplinaire est souhaitable.

En cas d'atteinte cardiaque avec insuffisance cardiaque avancée ou troubles du rythme ventriculaire non contrôlés sous traitement, la grossesse peut être déconseillée ou contre-indiquée. Parfois, une ablation par radiofréquence peut être proposée pour obtenir un meilleur contrôle des troubles du rythme avant la grossesse. **La grossesse reste cependant autorisée sous surveillance dans la grande majorité des cas.**

Le traitement bêta-bloquant, lorsqu'il est prescrit avant la grossesse, **doit être poursuivi** durant la grossesse et le post-partum, en privilégiant les bêta-bloquants **cardiosélectifs**. L'aténolol est déconseillé chez la femme enceinte (classifié en *catégorie D* par la FDA).⁵¹ Les bêta-bloquants ont été associés à un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, habituellement sans conséquence, mais aussi à des retards de croissance intra-utérin, des morts *in utero*, et un travail précoce. Une surveillance du flux sanguin utéroplacentaire et de la croissance fœtale est ainsi nécessaire.

Une surveillance des nouveau-nés est recommandée en cas de traitement bêta-bloquant chez la mère, à la recherche de complications (hypoglycémies précoces, bradycardie) ; ces symptômes apparaissent le plus souvent dans les 24 premières heures de vie.

Les IEC, les ARA II et les ARNI^t sont contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse du fait de leur risque tératogène. **L'éplérénone** ne doit être poursuivis que si nécessaire, et **la spironolactone** est déconseillée. Les diurétiques de l'anse (furosémide) peuvent être poursuivis sous surveillance si nécessaire. Concernant les anti-arythmiques, le sotalol peut être poursuivi

^t ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) : inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine

durant la grossesse. **L'amiodarone est contre indiqué aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.** Peu de données existent sur les antiarythmiques de classe I qui peuvent être continués si nécessaire sous surveillance étroite (*catégorie C de la FDA*).

Le travail et les efforts de poussée sont associés à un stress catécholergique, d'où la recommandation d'une **analgésie péridurale efficace** et d'une surveillance cardiaque continue pendant l'accouchement.

Aucune surveillance cardiologique des nouveau-nés et nourrissons n'est recommandée en dehors de la surveillance initiale néo-natale à la recherche d'hypoglycémie et de bradycardie en cas de prise de bêta-bloquant chez la mère.

Lors du projet de grossesse, un conseil génétique doit être réalisé pour expliquer le risque de transmission à l'enfant (risque de transmission de 50 % à chaque grossesse) et les modalités de surveillance de l'enfant (le diagnostic échographique anténatal n'est pas recommandé, le bilan cardiaque de l'enfant se fait essentiellement à partir de 10 ans). Étant donné l'expressivité variable et la pénétrance incomplète ainsi que les différents traitements disponibles, le diagnostic génétique anténatal ou préimplantatoire n'est en général pas recommandé, sauf cas particulier.

8. ANNEXES

Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr GANDJBAKHCH, Centre de Référence Maladies Rares Cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de la Pitié Salpêtrière (47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris).

- Groupe de rédaction

Pr Estelle GANDJBAKHCH, Centre de référence Cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, CHU Pitié Salpêtrière, Paris (Cardiologue)

Pr Philippe MAURY, CHU Rangueil, Centre de compétence, Toulouse (Cardiologue)

- Groupe de relecture

-Pr Frédéric SACHER, GH Sud Haut-Lévêque, Hôpital cardiologique, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest, CHU de Bordeaux (Cardiologue)

-Pr Vincent PROBST, Institut du thorax, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest, CHU de Nantes (Cardiologue)

-Dr Véronique FRESSART, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre de référence Cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, CHU Pitié Salpêtrière, Paris (Biologiste moléculaire)

-Pr Erwan DONAL, Hôpital Pontchaillou, Centre de compétence, Rennes (Cardiologue)

-Mme Céline BORDET, Centre de référence Cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, CHU Pitié Salpêtrière, Paris (Conseillère en génétique)

-Dr Diala KRAICHE, Centre de référence Cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, CHU Necker, Paris (Cardiopédiatre)

-Dr Céline DUVAL, Groupe Hospitalier Nord Essonne (médecin généraliste)

-Dr Jean-Philippe PALLISER, Centre Hospitalier de Longjumeau (médecin généraliste)

-Dr Anne-Marie MENN, Centre Hospitalier Argenteuil (médecin généraliste)

-Me Léa de Bellaigue, Ligue contre la cardiomyopathie (association de patients)

Déclarations d'intérêt

Tous les rédacteurs du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont consultables auprès du secrétariat des centres de références.

Annexe 2. Coordonnées des Centres de référence ou de compétence et des associations de patients

- Filière nationale de santé Cardiogen, maladies cardiaques héréditaires (Coordination Paris) : tél : 01 42 16 12 88

Mail : contact@filiere-cardiogen.fr

Site web : <https://www.filiere-cardiogen.fr>

La liste des centres de référence et de compétences de la filière Cardiogen sont accessibles via le lien :

<https://www.filiere-cardiogen.fr/public/annuaire/>

- Orphanet, site WEB de l'INSERM fournissant diverses informations médicales sur les maladies génétiques et les consultations spécialisées,

<http://www.orpha.net/>

- La Ligue contre la Cardiomyopathie (Association de patients atteints de Cardiomyopathies), 6 rue du Houssay, 28800 Montboissier;

mail : ligue-cardiomyopathie@orange.fr;

site web: <http://www.ligue-cardiomyopathie.com/>

- Le Centre National de Ressources Psychologiques :

psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation,

tél. 01 42 16 13 62

mail : psychologues@filiere-cardiogen.fr.

- L'association des patients porteurs de défibrillateur, <http://www.apodec.com/>

- Le site (en anglais) de l'association britannique de patients atteints de Cardiomyopathies (Cardiomyopathy Association) :

<http://www.cardiomyopathy.org/index.php?id=49>

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

NOM, prénom	Service, association	Adresse	Téléphone 1	Téléphone 2	Courriel, site	Autre
CENTRES DE RÉFÉRENCE						
Pr Philippe CHARRON	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares CRMR coordinateur	APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Service de génétique 47-83, boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS	01 42 16 13 47		http://www.cardiogen.aphp.fr	
Pr Philippe CHEVALIER	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est	CHU de Lyon - GH Est Hôpital Louis Pradel Service de rythmologie cardiaque	04 72 35 76 89	04 72 35 75 65 04 72 68 49 73	julie.sebastian@chu-lyon.fr	
Pr Vincent PROBST	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest,	CHU de Nantes Institut du thorax Hôpital Nord Guillaume et René Laënnec Boulevard Jacques-Monod - Saint-Herblain 44093 NANTES CEDEX 1	02.40.16.57.14		cardio.genetique@chu-nantes.fr	
Pr Frédéric SACHER Pr Patricia REANT	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest Site constitutif	CHU de Bordeaux Hôpital Cardiologique GH Sud Haut-Lévêque, Service de Rythmologie 33604 PESSAC CEDEX	05 24 54 91 15	05 56 65 64 30 (cardiomyopathies) 05 57 65 69 69 (génétique)	crmrh@chu-bordeaux.fr	
Pr Damien BONNET	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Site constitutif Paris	APHP, Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75743 PARIS				
Pr Albert HAGEGE	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Site constitutif Paris	CHU Paris Île-de-France Est Hôpital Européen Georges Pompidou 20, rue Leblanc 75015 PARIS	01 49 81 22 53			

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Pr Antoine LEENHARDT	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Site constitutif Paris	CHU Bichat-Claude Bernard 46, Rue Henri Huchard 75018 PARIS				
Pr Nicolas MANSENCAL	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Site constitutif Paris	APHP, Hôpital Ambroise Paré 9, avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE BILANCOURT				
Pr Thibaud Damy	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Site constitutif Paris	APHP, CHU Henri Mondor 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL cedex				

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

NOM, prénom	Service, association	Adresse	Téléphone 1	Téléphone 2	Courriel, site	Autre
CENTRES DE COMPÉTENCE						
Dr Jean-Marc DUPUIS Dr Estelle COLIN	Centre de compétence - Angers	CHU Angers Consultations de cardiologie 4, rue Larrey	02 41 35 45 47	02 41 35 45 47 (génétique)	consultations-cardiologie@chu-angers.fr	
Pr Christophe TRIBOUILLOY Dr Alexis HERMIDA	Centre de compétence d'Amiens	CHU d'Amiens - hôpital Sud service cardiologie Avenue René Laennec 80054 AMIENS Cedex 01	03 22 08 72 30 (troubles du rythme) 03 22 08 72 40 (cardiomyopathies)	03 22 66 87 31 (génétique)	rythmologie@chu-amiens.fr	
Pr Jacques MANSOURATI	Centre de compétence de Brest	CHU de Brest service cardiologie Bd Tanguy Prigent 29609 BREST Cedex	02 98 34 73 73			
Dr Marion GERARD	Centre de compétence de Caen	CHU de Caen - Hôpital Clemenceau Service cardiologie génétique Avenue Clemenceau 14033 CAEN Cedex 9	02 31 27 25 69		genetique-consult@chu-caen.fr	
Pr Romain ESCHALIER	Centre de compétences Clermont-Ferrand	CHU Gabriel Montpied Cardiologie médicale et chirurgicale 58, rue Montalembert 63000 CLERMONT-FERRAND	(0)4 73 75 14 12			
Pr Gabriel LAURENT Pr Jean Christophe EICHER	Centre de compétence de Dijon	CHU Dijon Service cardiologie 2 2, bd Maréchal de Lettre de Tassigny - BP 77908 21079 DIJON Cedex	03 80 29 33 13			

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Pr Pascal DEFAYE Pr Gilles BARONE-ROCHETTE	Centre de compétence de Grenoble	CHU de Grenoble-Alpes Service cardiologie CS 217 38043 GRENOBLE Cedex 9	04 76 76 54 37 (troubles du rythme) 04 76 76 51 72 (cardiomyopathies)	04 76 76 72 85 (génétique)		
Pr Didier KLUG Dr Pascal de GROOTE	Centre de compétence de Lille	CHU de Lille - hôpital cardiologique service de cardiologie Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 LILLE Cedex	03 20 44 50 38 (troubles du rythme) 03 20 44 57 21 (cardiomyopathies)	03 20 44 49 81 / 03 20 44 49 11 (génétique)	consultation.cardiologie@chru- lille.fr	
Pr Jean-Claude DEHARO Pr Gilbert HABIB	Centre de compétence de Marseille	CHU de la Timone Adultes Service cardiologie 264, rue Saint Pierre MARSEILLE Cedex 5	04 91 38 65 75 (troubles du rythme) 04 91 38 75 88 (cardiomyopathies)	04 91 38 67 34 (génétique)		
Pr Jean-Luc PASQUIE Pr François ROUBILLE	Centre de compétence de Montpellier	Hôpital Arnaud de Villeneuve Service cardiologie 371, avenue doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	04 67 33 61 87 (troubles du rythme) 04 67 33 61 85 (cardiomyopathies)	04 67 33 65 64		
Pr Nicolas SADOUL	Centre de compétence de Nancy	Hôpital de Brabois Service cardiologie Allée au Morvan 54500 VANDOEUVRE DES NANCY	03 83 15 49 29	03 83 15 37 71 (génétique)		
Dr Guillaume Theodore Dr David BERTORA	Centre de compétence de Nice	Hôpital Pasteur Service cardiologie BP 1069 06002 NICE Cedex	04 92 03 77 33			
Dr Pierre WINUM	Centre de compétences Nîmes	CHU de Nîmes Carémeau Service cardiologie Place du Professeur Robert Debré 30900 NÎMES	04 66 68 31 15			

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Dr Prune GAILLARD	Centre de compétences Pau	CH de Pau Service de rythmologie 4, boulevard Hauterive 64046 PAU Cedex	05 59 92 48 83			
Dr Rodrigue GARCIA	Centre de compétences Poitiers	Centre Cardio-vasculaire CHU de Poitiers 2, rue de la Milétrie CS 90577 86021 POITIERS	05 49 44 37 29		Sec.rythmologie@chu- poitiers.fr	
Dr François LESAFFRE	Centre de compétences Reims	Centre Hospitalier Universitaire de Reims Service de cardiologie 45, rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	03 26 78 90 03			
Pr Philippe MABO Pr Erwan DONAL	Centre de compétence de Rennes	Hôpital Pontchaillou CIC-IT, CCP niveau 0, Service de cardiologie et maladies vasculaires 2, rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES	02 99 28 71 74	02 99 26 67 44 (génétique)		
Dr Alain ALARNAOUT	Centre de compétence de La Rochelle	Hôpital Saint Louis Service cardiologie rue du Docteur Schweitzer 17019 LA ROCHELLE Cedex 1	05 46 45 66 41			
Pr Frédéric ANSELME	Centre de compétence de Rouen	Hôpital Charles Nicole Service cardiologie 1, rue de Germont 76031 ROUEN Cedex	02 32 88 81 11			
Pr Antoine DA COSTA	Centre de compétence de Saint Etienne	Hôpital Nord Service cardiologie rue Albert Raymond 42055 SAINT ETIENNE Cedex 2	04 77 82 86 79			

PNDS - Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

Dr Elise SCHAEFFER Pr Laurence JESEL	Centre de compétence de Strasbourg	Hôpital Hautepierre service génétique médicale avenue Molière 67098 STRASBOURG cedex Hôpital civil Service cardiologie 1 place de l'hôpital 67091 STRASBOURG	03 88 12 81 20 (génétique)	03 69 55 05 80 (troubles du rythme)		
Pr Philippe Maury	Centre de compétence de Toulouse	Hôpital de Rangueil Service de cardiologie A 1 avenue Jean Poulhès TSA 50032 31059 TOULOUSE Cedex 9	05 61 32 33 16	05 34 55 85 97 (génétique)		
Pr Dominique BABUTY Pr Laurent FAUCHIER	Centre de compétence de Tours	CHU Trousseau Service cardiologie Avenue de la république 37044 TOURS	02 47 47 46 50			
Dr Laurent LARIFLA	Centre de compétence de Guadeloupe	CHU Pointe à Pitre Service cardiologie Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE	05 90 89 14 20	0590 89 14 95 (génétique)		
Dr Olivier GEOFFROY	Centre de compétence de La Réunion	CHU Site Sud Service de cardiologie 97, avenue François Mitterrand 97410 SAINT PIERRE - LA REUNION Cedex	02 62 35 910 00			
Léa de Bellaigue	Ligue contre la Cardiomyopathie	6, rue du Houssay 28800 MONTBOISSIER	06 86 41 41 99		ligue- cardiomyopathie@orange.fr <a href="http://www.ligue-
cardiomyopathie.com">http://www.ligue- cardiomyopathie.com	
Françoise Péliissier	AMRYC : Association des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque	9, rue Diane 44300 NANTES	06 15 17 16 38		contact@amryc.org http://www.amryc.org	

Annexe 3. Critères diagnostiques de la *Task Force* 2010

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES <small>Erreur ! Signet non défini.</small>	
I. Dysfonction segmentaire ou globale et anomalies structurelles	<p>Écho 2D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akinésie segmentaire, dyskinésie ou anévrysme du VD • et un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ CCVD (grand axe) ≥ 32 mm (CCVD indexée à la SC ≥ 19 mm/m²) ○ CCVD (petit axe) ≥ 36 mm (CCVD indexée à la SC ≥ 21 mm/m²) ○ ou fraction de raccourcissement de surface VD ≤ 33 % <p>IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD • et un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume télédiastolique du VD indexé ≥ 110 ml/m² (homme) ou ≥ 100 mL/m² (femme) ○ ou FEVD ≤ 40 % <p>Angiographie :</p> <p>Akinésie, dyskinésie ou anévrysme du VD</p>
	<p>Écho 2D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akinésie segmentaire ou dyskinésie du VD • et un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ CCVD (grand axe) ≥ 29 et < 32 mm (CCVD indexée à la SC ≥ 16 et < 19 mm/m²) ○ CCVD (petit axe) ≥ 32 et < 36 mm (CCVD indexée à la SC ≥ 18 et < 21 mm/m²) ○ ou fraction de raccourcissement de surface VD > 33 % et ≤ 40 % <p>IRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akinésie segmentaire, dyskinésie ou asynchronisme de contraction du VD • et un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume télé diastolique du VD indexé ≥ 100 et < 110 ml/m² (homme) ou ≥ 90 et < 100 mL/m² (femme) ○ ou FEVD > 40% et ≤ 45%
II. Anatomopathologie	<p>Majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myocytes résiduels < 60 % par analyse morphométrique (ou < 50 % si estimée) associée à un remplacement fibreux au niveau de la paroi libre du VD sur au moins un échantillon avec ou sans infiltration adipeuse sur la biopsie endomyocardique
	<p>Mineur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myocytes résiduels de 60 à 75 % par analyse morphométrique (ou de 50 à 65 % si estimé) associé à une infiltration fibreuse de la paroi libre du VD sur au moins un échantillon en présence ou non d'infiltration adipeuse sur la biopsie endomyocardique.

III. Anomalies de la repolarisation	Majeur	<ul style="list-style-type: none"> Inversion des ondes T dans les dérivations précordiales (V1, V2 et V3) ou au-delà chez les sujets > 14 ans en absence de BBD complet ≥ 120ms
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> Inversion des ondes T dans les dérivations V1 et V2 chez les sujets > 14 ans en absence de BBD complet ou en V4, V5 ou V6 Inversion des ondes T dans les dérivations V1, V2, V3 et V4 chez les individus > 14 ans en présence d'un BBD complet
IV. Anomalies de la dépolarisation	Majeur	<ul style="list-style-type: none"> Onde epsilon dans les dérivations précordiales (V1 à V3)
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> Présence de potentiels tardifs sur ≥ 1 sur 3 critères en absence de prolongation du QRS ≥ 110 ms sur l'ECG standard <ul style="list-style-type: none"> Durée du QRS filtrée CCVD ≥ 114 ms Durée du QRS terminal $< 40 \mu\text{V} \geq 38$ ms RMS40 $\leq 20 \mu\text{V}$ Activation terminale du QRS ≥ 55 ms (mesurée entre le nadir de l'onde S et la fin du QRS, y compris R') en V1, V2 ou V3 en absence de BBD complet
V. Arythmies	Majeur	TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe supérieur
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> TV soutenue ou non soutenue avec retard gauche et axe inférieur ou inconnu > 500 ESV/24 h (holter)
VI. Histoire familiale	Majeur	<ul style="list-style-type: none"> CVDA confirmée chez un apparenté du 1^{er} degré selon les critères actuels de la <i>Task Force</i> CVDA confirmée par analyse anatomopathologique (autopsie ou chirurgie) chez un apparenté du 1^{er} degré Identification d'un variant génétique pathogène considéré comme causal ou probablement causal de la maladie chez le patient
	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> CVDA chez un apparenté du 1^{er} degré chez qui il n'est pas possible de confirmer si cet individu répond aux critères diagnostic actuels de la <i>Task Force</i> Mort subite < 35 ans possiblement lié à une CVDA chez un apparenté du 1^{er} degré CVDA confirmée par analyse anatomopathologique ou répondant aux critères actuels chez un apparenté du 2^e degré.

BBD : bloc de branche droit ; CCVD : chambre de chasse VD ; ESV : extrasystoles ventriculaires ; FE : fraction d'éjection ; IRMc : IRM cardiaque ; SC : surface corporelle ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VTD : volume télédiastolique

Annexe 4. Critères de Padoue

Critères de 2010^{Erreur ! Signet non défini.} révisés sous le nom de critères de Padoue en 2020⁴.

Catégorie	VENTRICULE DROIT (Critères diagnostiques du Groupe de travail international de 2010 adaptés)	VENTRICULE GAUCHE (Nouveaux critères diagnostiques)
1-Anomalies ventriculaires morpho- fonctionnelles	<p><i>Par échographie, IRMc ou angiographie</i></p> <p>Critère MAJEUR</p> <p>Akinésie, dyskinésie ou "bulging" plus l'un des suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dilatation globale du VD (augmentation du VTDVD en fonction des nomogrammes spécifiques de l'imagerie) - Dysfonction globale du VD (réduction de la fraction d'éjection en fonction des nomogrammes spécifiques de l'imagerie) <p>Critère mineur</p> <p>Akinésie régionale du VD, dyskinésie ou anévrysme de la paroi libre du VD</p>	<p><i>Par échographie, IRMc ou angiographie</i></p> <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction systolique globale du VG (diminution de la FEVG ou de la déformation longitudinale échographique), avec ou sans dilatation du VG (augmentation du VTDVG en fonction des nomogrammes spécifiques de l'imagerie pour l'âge, le sexe et la surface corporelle) - Hypokinésie ou akinésie régionale de la paroi libre du VG
	<p>2-Anomalies structurelles du myocarde</p> <p><i>Par IRMc : critère MAJEUR</i></p> <p>Rehaussement transmural tardif après gadolinium (aspect de stries) de ≥ 1 région du VD présent sur deux incidences orthogonales</p> <p><i>Par biopsie endomyocardique (indications limitées) : critère MAJEUR</i></p> <p>Remplacement fibreux du myocarde dans ≥ 1 échantillon, avec ou sans tissu graisseux</p>	<p><i>Par IRMc : critère MAJEUR</i></p> <p>Rehaussement tardif du VG transmural de ≥ 1 segment « Bull's Eye » présent dans 2 incidences orthogonales, de la paroi libre (sous-épicaudique ou médio-mural), du septum ou des deux (à l'exclusion du rehaussement tardif jonctionnel septal)</p>
3-Anomalies de la repolarisation	<p>Critère MAJEUR</p> <p>Ondes T inversées dans le précordium droit (V1, V2 et V3) ou au-delà chez des individus au développement pubertaire complet (en l'absence d'un BBD complet)</p> <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondes T inversées en V1 et V2 chez des individus au développement pubertaire complet (en l'absence d'un BBD complet) - Ondes T inversées en V1, V2, V3 et V4 chez des individus au développement pubertaire complet, en présence d'un BBD complet 	<p>Critère mineur</p> <p>Ondes T inversées dans le précordium gauche (V4-V6) (en l'absence d'un BBD complet)</p>

<p>4-Anomalies de la dépolarisation</p>	<p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onde epsilon (signal reproductible de faible amplitude entre la fin du complexe QRS et le début de l'onde T) dans les précordiales droites de V1 à V3 - Durée d'activation terminale de QRS \geq 55 ms mesurée du nadir de l'onde S à la fin du complexe QRS, en incluant R', en V1, V2 ou V3 (en l'absence d'un BBD complet) 	<p>Critère mineur</p> <p>Microvoltage des QRS (< 0,5 mV) dans les dérivations périphériques (en l'absence d'obésité, d'emphysème ou d'épanchement péricardique)</p>
<p>5-Arythmies ventriculaires</p>	<p>Critère MAJEUR</p> <p>Extrasystoles ventriculaires fréquentes (> 500 par 24 h), TV non soutenue ou soutenue, d'aspect de BBG</p> <p>Critère mineur</p> <p>Extrasystoles ventriculaires fréquentes (> 500 par 24 h), TV non soutenue ou soutenue, d'aspect de BBG avec axe inférieur (infundibulaire)</p>	<p>Critère mineur</p> <p>Extrasystoles ventriculaires fréquentes (> 500 par 24 h), TV non soutenue ou soutenue, d'aspect de BBG (à l'exclusion des TV fasciculaires)</p>
<p>6-Histoire familiale- aspects génétiques</p>	<p>Critère MAJEUR</p> <ul style="list-style-type: none"> - CVDA confirmée chez un parent au 1^{er} degré remplissant les critères diagnostiques - CVDA confirmée à l'anatomie pathologique lors de l'autopsie ou de chirurgie chez un parent au 1^{er} degré - Identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène associé à la CVDA chez un patient en cours d'évaluation <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de CVDA chez un parent au 1^{er} degré chez qui il n'est pas possible de déterminer s'il remplit les critères diagnostiques - Décès prématuré (< 35 ans) par CVDA suspectée chez un parent au 1^{er} degré - CVDA confirmée à l'anatomie pathologique ou par les critères diagnostiques chez un parent au 2^e degré. 	
<p>BBD : bloc de branche droit ; BBG : bloc de branche gauche ; FE : fraction d'éjection ; IRMc : IRM cardiaque ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VTD : volume télédiastolique</p>		

Annexe 5. Indication des anticoagulants

La formation de thrombus du VD est une complication potentielle des formes évoluées de CVDA avec altération de la fonction ventriculaire ; **les formes avec VD sévèrement dilaté hypokinétique avec diminution du débit cardiaque et/ou avec anévrysmes et contraste échocardiographique spontané sont les plus à risque**. Les patients présentant des troubles du rythme atrial sont à risque de thrombus atrial.

Le taux d'incidence (0,5 % / an pour les complications thrombo-emboliques lors d'un suivi moyen de 99 ± 64 mois lors une étude rétrospective) de ces complications est significativement inférieur à celui rapporté pour l'insuffisance ventriculaire gauche,⁵² mais les conséquences peuvent être graves, le décès par embolie pulmonaire pouvant même révéler la CVDA.⁵³

Les thrombus intraventriculaires sont plus facilement observés par échographie avec injection de produit de contraste.⁵⁴ Ils sont également visibles en IRM et au scanner. Chez les patients présentant une atteinte biventriculaire, des thrombus peuvent également survenir dans le VG. Bien que la preuve de l'efficacité des anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des thrombus VD ne soit pas bien établie, il y a des données solides sur leur efficacité dans le thrombus VG, ce qui permet d'envisager leur usage pour le traitement des thrombus VD.^{55,56,57} Par contre, **il n'y a aucune place pour les traitements antiagrégants plaquettaires.**²⁴

Les recommandations de l'HRS 2019 sont donc les suivantes.²⁴

- L'anticoagulation orale à long terme est généralement indiquée en prévention secondaire chez les patients présentant une thrombose intracavitaire ou une thromboembolie veineuse / systémique documentée ou chez les patients avec fibrillation atriale (*recommandation de classe I*).
- Le traitement antithrombotique peut être envisagée chez les patients ayant des anévrysmes VD et / ou VG (*recommandation de classe IIb*).
- L'anticoagulation prophylactique pour la prévention primaire de la thromboembolie sur la base d'une dilatation / dysfonction ventriculaire, globale ou régionale, n'est pas recommandée (*recommandation de classe III*).

Annexe 6. Anesthésie

La CVDA a été décrite comme une **cause de mort subite inattendue dans la période péri-opératoire**. Dans une étude rétrospective, sur 50 autopsies pratiquées à l'occasion de décès péri-opératoires, 18 patients avaient des anomalies histologiques évocatrices de CVDA.

Ceci surestime probablement l'incidence réelle, car les autopsies sont réalisées plus souvent lorsque la cause est inconnue et les anomalies histologiques non spécifiques.⁵⁸ Il est néanmoins intéressant de noter que tous ces cas sont survenus à l'occasion de chirurgie à bas risque, et que les patients n'avaient pas de problème cardiaque connu au préalable. De tels décès peuvent d'ailleurs survenir chez des patients ayant préalablement subi de multiples anesthésies sans complication.⁵⁸ Néanmoins, les données publiées sont rares et anciennes et aucune recommandation officielle n'existe.

Une **évaluation cardiologique récente** est nécessaire pour déterminer le risque rythmique et le bon contrôle des troubles du rythme sous traitement. L'intervention devra être reportée si possible jusqu'à ce que l'arythmie et les symptômes soient contrôlés. Dans la mesure où les troubles du rythme sont liés au stimulus adrénergique, **la prise en charge du stress péri-opératoire** est importante. Si le patient est déjà traité par bêta-bloquant, le traitement doit être poursuivi. Un contrôle adéquat de **l'analgésie post-opératoire**, des nausées et des vomissements est également important pour supprimer l'hyperactivité sympathique. Il est important de **monitorer le rythme cardiaque** pendant l'anesthésie. Les arythmies péri-opératoires doivent être prises en charge avec des bêta-bloquants ou de l'amiodarone.

Annexe 7. Recommandations de la *Heart Rhythm Society* 2019 sur les indications d'implantation de défibrillateurs.

D'après référence²⁴

	Prévention secondaire	Prévention primaire
Chez un patient ayant une CVDA, la décision d'implanter un DAI doit être une décision partagée entre le patient et le médecin, en tenant compte des risques et des bénéfices du DAI sur la longévité potentielle du patient (recommandation de classe I).	
	...après arrêt cardiaque sur TV ou FV, un DAI est recommandé (recommandation de classe I)	...et une syncope d'origine rythmique suspectée, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa).
	...et une TV soutenue non tolérée sur le plan hémodynamique, un DAI est recommandé (recommandation de classe I)	... avec une FEVG de 35 % ou moins, des symptômes de classe II-III de la NYHA et une survie attendue significative > 1 an, un DAI est raisonnable (recommandation de classe I)
	...et une TV soutenue hémodynamiquement tolérée, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa).	... avec une FEVG de 35 % ou moins, des symptômes de classe I de la NYHA et une survie attendue significative > 1 an, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa)
		...et trois facteurs de risque majeurs, deux majeurs et deux mineurs, ou un facteur de risque majeur et quatre mineurs d'arythmie ventriculaire*, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa).
	...et deux facteurs de risque majeurs, un majeur et deux mineurs, ou quatre mineurs d'arythmie ventriculaire*, un DAI est raisonnable . (Recommandation de classe IIb).	
Chez un patient ayant une CMA liée au gène PLN...	...avec une FEVG < 45 % ou des TV non soutenues, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa).	
Chez un patient ayant une CMA liée au gène LMNA...	... et au moins deux des éléments suivants : FEVG < 45 %, TV non soutenue, sexe masculin, ou une indication de stimulation, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa).	
Chez un patient ayant une CMA liée au gène FLNC...	...avec une FEVG <45%, un DAI est raisonnable (recommandation de classe IIa).	
* Critères majeurs : TV non soutenue, inductibilité de TV à l'étude électrophysiologique, FEVG ≤ 49 %.		
* Critères mineurs : sexe masculin, > 1000 ESV/24 heures, dysfonction VD telle que définie comme un critère majeur des critères de 2010, cas index, porteurs de ≥ 2 variants pathogènes dans les gènes desmosomiaux. Si les deux critères « TV non soutenue » et « ESV » sont présents, alors seule la « TV non soutenue » peut être utilisée		

Annexe 8. Recommandations du consensus d'experts internationaux de 2015 portant sur le traitement pharmacologique

- **Un traitement par bêta-bloquant est recommandé** chez les patients ayant une CVDA présentant des TV récurrentes, des chocs appropriés par le défibrillateur implantable ou inappropriés résultant d'une tachycardie sinusale, d'une tachycardie supraventriculaire, d'une FA ou d'un flutter auriculaire avec une fréquence ventriculaire élevée (*recommandation de classe I*).
- **Un traitement par bêta-bloquant doit être envisagé** chez tous les patients ayant une CVDA indépendamment des arythmies (*recommandation de classe IIa*).
- **Les anti-arythmiques sont recommandés comme traitement d'appoint au défibrillateur implantable** dans les CVDA lorsque les thérapies appropriées sont fréquentes (*recommandation de classe I*).
- **L'utilisation des anti-arythmiques doit être envisagée** pour améliorer les symptômes des patients en rapport avec des ESV fréquentes et / ou des TVNS (*recommandation de classe IIa*).
- **Les anti-arythmiques peuvent être considérés comme un traitement d'appoint** à l'ablation par radiofréquence chez certains patients sans défibrillateur implantable avec TV récurrente, hémodynamiquement stable (*recommandation de classe IIb*).
- **Le traitement anti-arythmique n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques** sans arythmie ventriculaire documentée et des porteurs de variant pathogène sans phénotype clinique (*recommandation de classe III*).
- **L'utilisation prophylactique de bêta-bloquants** chez les porteurs de variant pathogène sans phénotype clinique **n'est pas recommandée** (*recommandation de classe III*).
- Chez les patients ayant développé de l'insuffisance cardiaque droite et / ou gauche, **le traitement standard associant IEC ou ARA II, bêta-bloquants et diurétiques est recommandé** (*recommandation de classe I*).
- Chez les patients avec une dysfonction VD et / ou VG asymptomatique, **un traitement par IEC ou ARAII peut être envisagé** (*recommandation de classe IIb*).

Annexe 9. Recommandations de l'HRS/EHRA 2019 sur l'ablation des troubles du rythme ventriculaire par radiofréquence

- Chez les patients atteints de CVDA qui présentent des TV récurrentes soutenues ou des traitements appropriés fréquents par le DAI, et chez qui le traitement par anti-arythmiques (*NB incluant un bêta-bloquant*) est inefficace ou non toléré, **l'ablation par radiofréquence** dans un centre expert **est recommandée** (*recommandation de classe I*).
- Chez les patients atteints de CVDA chez qui une ou plusieurs tentatives d'ablation endocardique de TV ont échoué, une **approche épicardique** est **recommandée** (*recommandation de classe I*).
- Chez les patients atteints de CVDA qui présentent des TV soutenues récurrentes ou des traitements appropriés fréquents par le DAI et chez qui le traitement par anti-arythmiques (*NB incluant un bêta-bloquant*) n'est pas souhaité ou préféré, **l'ablation par radiofréquence** dans un centre expert **est raisonnable** (*recommandation de classe IIa*).
- Chez les patients atteints de CVDA, **une approche combinée endo- et épicardique de 1^{ère} intention pour l'ablation de la TV est raisonnable** dans un centre expert (*recommandation de classe IIa*).

Annexe 10. Incidences sur la vie quotidienne

- La CVDA a souvent une **incidence sur la qualité de vie des patients** en raison soit des symptômes de la maladie, des effets secondaires des traitements (asthénie, retentissement sur la vie sexuelle, ...) et du retentissement psychologique de la maladie. Des **troubles dépressifs** peuvent apparaître. Un soutien psychologique est souvent utile pour les patients et leurs famille; Un centre de ressource psychologique a été créé en ce sens au sein de la filière Cardiogen (psy.cardiogen.psl@aphp.fr).
- La vie sexuelle du patient avec CVDA peut être perturbée par la maladie et le traitement bêta-bloquant. Les inhibiteurs des phosphodiesterases ne sont pas contre-indiqués, sauf en cas de dysfonction ventriculaire sévère.
- La CVDA peut avoir une **incidence sur la vie professionnelle** en contre-indiquant les métiers avec activité physique ou sportive intensive (athlète, armée, manutentions avec port de charges lourdes...) ou impliquant un poste de sécurité (pilote, conducteur de poids lourds ou d'engins, transport de personnes...). Des aménagements de postes peuvent être possibles avec l'aide du médecin du travail et du cardiologue traitant. La conduite automobile à titre personnel est autorisée, sauf en cas de troubles rythmiques non contrôlés. Le statut de **travailleur handicapé** peut être demandé si besoin.
- La CVDA ne contre-indique pas le **voyage en avion**.
- Des **restrictions financières** et des **incidences sur l'accès à la propriété** par le biais d'assurance refusées ou majorées peuvent peser sur les patients.

Annexe 11. Références majeures

NB : ces références majeures (classées ici par ordre alphabétique du premier auteur) sont "appelées" dans le texte ; elles sont donc également présentes dans la liste bibliographique qui suit.

Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, Murray B, te Riele AS, van den Berg MP, Bikker H, Atsma DE, de Groot NM, Houweling AC, van der Heijden JF, Russell SD, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Calkins H, Hauer RN. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* **2015** Apr 7;36(14):847-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616645.

Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* **2019** Jun 14;40(23):1850-1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehz103. PMID: 30915475; PMCID: PMC6568197.

Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* **2015** Dec 7;36(46):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehv162. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216920; PMCID: PMC4670964.

Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmied C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* **2020** Nov 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.

Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Bella PD, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL Jr, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol.* **2020** Oct;59(1):145-298. doi: 10.1007/s10840-019-00663-3. PMID: 31984466; PMCID: PMC7223859.

Gandjbakhch E, Filière Nationale de Santé CARDIOGEN. Consensus d'experts sur les maladies Cardiaques héréditaires. Prise en charge de la Cardiomyopathie / Dysplasie Ventriculaire Droite Arythmogène. **2018** (12).

Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* **2018** Aug 14;72(7):784-804. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.065. PMID: 30092956.

Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* **2010** Apr;31(7):806-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20172912; PMCID: PMC2848326.

Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* **2021** Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):548-549. PMID: 32860412.

Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Kramer CM, Berman D, Brown A, Chaudhry FA, Cury RC, Desai MY, Einstein AJ, Gomes AS, Harrington R, Hoffmann U, Khare R, Lesser J, McGann C, Rosenberg A, Schwartz R, Shelton M, Smetana GW, Smith SC Jr. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* **2010** Nov 23;56(22):1864-94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.005. PMID: 21087721.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková 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.

Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* **2019** Nov;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007. Epub 2019 May 9. PMID: 31078652.

Références

-
- ¹ **Journal officiel de la République française** 2011 01 21 Décret no 2011-77 du 19 janvier **2011** portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. NOR ETSS1027111D.
- ² **Gandjbakhch E**, Filière Nationale de Santé CARDIOGEN. Consensus d'experts sur les maladies Cardiaques héréditaires. Prise en charge de la Cardiomyopathie / Dysplasie Ventriculaire Droite Arythmogène. **2018** (12).
- ³ **Azaouagh A**, Churzidse S, Konorza T, Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol.* **2011** May;100(5):383-94. doi: 10.1007/s00392-011-0295-2. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21360243.
- ⁴ **Corrado D**, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmied C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* **2020** Nov 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.
- ⁵ **Fontaine G**, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosogoeat Y, Cabrol C, Facquet J. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: a study of mechanism and selection for surgery. In: Kulbertus HE, editor. *Reentrant Arrhythmias. Mechanisms and Treatments.* Lancaster, PA: MTP Press. 1977:334–50.
- ⁶ **Marcus FI**, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Grosogoeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation.* 1982 Feb;65(2):384-98. doi: 10.1161/01.cir.65.2.384. PMID: 7053899.
- ⁷ **Corrado D**, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* **2017** Sep 15;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.
- ⁸ **Gandjbakhch E**, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 14;72(7):784-804. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.065. PMID: 30092956.
- ⁹ **Haugaa KH**, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy-an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2017**;18:237–53.

- ¹⁰ **Marcus** FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* **2010** Apr;31(7):806-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20172912; PMCID: PMC2848326.
- ¹¹ **Corrado** D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation.* **2006** Apr 4;113(13):1634-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.616490. PMID: 16585401.
- ¹² **Basso** C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev.* **1999** May-Jun;7(3):127-35. doi: 10.1097/00045415-199905000-00009. PMID: 10423663.
- ¹³ **McKenna** WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* **2021** Jan;18(1):22-36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32895535.
- ¹⁴ **McKenna** WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* **1994** Mar;71(3):215-8. doi: 10.1136/hrt.71.3.215. PMID: 8142187; PMCID: PMC483655.
- ¹⁵ **Mushtaque** RS, Mushtaque R, Baloch S, Idrees M, Bhatti H. Clinical Manifestations and Diagnostic Approach to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy - A Case Report and Literature Review. *Cureus.* **2020** Nov 10;12(11):e11429. doi: 10.7759/cureus.11429. PMID: 33324513; PMCID: PMC7732734.
- ¹⁶ **Hoffmayer** KS, Bhave PD, Marcus GM, James CA, Tichnell C, Chopra N, Moxey L, Krahn AD, Dixit S, Stevenson W, Calkins H, Badhwar N, Gerstenfeld EP, Scheinman MM. An electrocardiographic scoring system for distinguishing right ventricular outflow tract arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* **2013** Apr;10(4):477-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.12.009. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23246596.

¹⁷ **Taylor** AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Kramer CM, Berman D, Brown A, Chaudhry FA, Cury RC, Desai MY, Einstein AJ, Gomes AS, Harrington R, Hoffmann U, Khare R, Lesser J, McGann C, Rosenberg A, Schwartz R, Shelton M, Smetana GW, Smith SC Jr. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* **2010** Nov 23;56(22):1864-94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.005. PMID: 21087721.

¹⁸ **Denis A**, Sacher F, Derval N, Martin R, Lim HS, Pambrun T, Massoullie G, Duchateau J, Cochet H, Pillois X, Cheniti G, Frontera A, Takigawa M, Vlachos K, Martin C, Kitamura T, Hocini M, Douard H, Jaïs P, Haïssaguerre M. Arrhythmogenic response to isoproterenol testing vs. exercise testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients. *Europace.* **2018** Jun 1;20(F11):f30-f36. doi: 10.1093/europace/euy007. PMID: 29401235.

¹⁹ **Smith** ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, Agarwal PP, Arscott P, Dellefave-Castillo LM, Vorovich EE, Nutakki K, Wilsbacher LD, Priori SG, Jacoby DL, McNally EM, Helms AS. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* **2020** Jun 9;141(23):1872-1884.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934. Epub 2020 May 6. PMID: 32372669; PMCID: PMC7286080.

²⁰ **Bhonsale** A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, Murray B, te Riele AS, van den Berg MP, Bikker H, Atsma DE, de Groot NM, Houweling AC, van der Heijden JF, Russell SD, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Calkins H, Hauer RN. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* **2015** Apr 7;36(14):847-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616645.

- ²¹ **Hodgkinson** KA, Connors SP, Merner N, Haywood A, Young TL, McKenna WJ, Gallagher B, Curtis F, Bassett AS, Parfrey PS. The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p.S358L mutation in TMEM43. *Clin Genet.* **2013** Apr;83(4):321-31. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01919.x. Epub 2012 Aug 13. PMID: 22725725.
- ²² **Journal officiel de la République française** du 6 juin 2013. N°0143. Décret n° 2013-527 du 20 juin **2013** relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale
- ²³ **Bosman** LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* **2018**; 15(7): 1097–1107
- ²⁴ **Towbin** JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* **2019** Nov;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007. Epub 2019 May 9. PMID: 31078652.
- ²⁵ **Cadrin-Tourigny** J, Bosman LP, Tadros R, Talajic M, Rivard L, James CA, Khairy P. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* **2019** Sep;17(9):645-651. doi: 10.1080/14779072.2019.1657831. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31422711.
- ²⁶ **Pilichou** K, Thiene G, Bauce B, Rigato I, Lazzarini E, Migliore F, Perazzolo Marra M, Rizzo S, Zorzi A, Daliento L, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* **2016** Apr 2;11:33. doi: 10.1186/s13023-016-0407-1. PMID: 27038780; PMCID: PMC4818879.
- ²⁷ **Cadrin-Tourigny** J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* **2019** Jun 14;40(23):1850-1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehz103. PMID: 30915475; PMCID: PMC6568197.

- ²⁸ **Cadrin-Tourigny** J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2021** Jan;14(1):e008509. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008509. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296238; PMCID: PMC7834666.
- ²⁹ **Ruwald** AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, Calkins H, Towbin JA, Moss AJ, Zareba W. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* **2015** Jul 14;36(27):1735-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehv110. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25896080; PMCID: PMC4500847.
- ³⁰ **Corrado** D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* **2003** Dec 3; 42(11): 1959-63. doi: 10.1016/j.jacc.2003.03.002. PMID: 14662259.
- ³¹ **Lie** ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, Haugaa KH. Harmful Effects of Exercise Intensity and Exercise Duration in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* **2018** Jun;4(6):744-753. doi: 10.1016/j.jacep.2018.01.010. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29929667.
- ³² **James** CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol J Am Coll Cardiol.* **2013**;62(14):1290–7.
- ³³ **Sawant** AC, Bhonsale A, te Riele AS, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H, James CA. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc.* **2014** Dec;3(6):e001471. doi: 10.1161/JAHA.114.001471. PMID: 25516436; PMCID: PMC4338738.
- ³⁴ **Azaouagh** A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol.* **2011** May;100(5):383-94. doi: 10.1007/s00392-011-0295-2. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21360243.

- ³⁵ **Pelliccia** A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. **2021** Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):548-549. PMID: 32860412.
- ³⁶ **Mitchell** JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. **2005** Apr 19;45(8): 1364-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.015. PMID: 15837288.
- ³⁷ **Gabus** P, Monney V. Cœur et sport. *Rev Med Suisse* **2017**(24 mai); 564.
- ³⁸ **Marcus** GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, Estes NA 3rd, Marcus F, Scheinman MM; Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. **2009** Aug 11;54(7):609-15. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.052. PMID: 19660690; PMCID: PMC2748738.
- ³⁹ **Corrado** D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NA 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. **2015** Dec 7;36(46):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehv162. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216920; PMCID: PMC4670964.
- ⁴⁰ **Wichter** T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, Breithardt G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz*. **2005** Mar;30(2):91-101. doi: 10.1007/s00059-005-2677-6. PMID: 15875097.
- ⁴¹ **Rolland** T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, Himbert C, Frank R, Hidden-Lucet F, Gandjbakhch E. Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. **2021** Aug 30:euab182. doi: 10.1093/europace/euab182. Epub ahead of print. PMID: 34459901.
- ⁴² **Shen** LS, Liu LM, Zheng LH, Hu F, Hu ZC, Liu SY, Guo JR, Bhagat KK, Yao Y. Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. **2020** Nov 28;17(11):694-703. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.11.001. PMID: 33343648; PMCID: PMC7729178.

- ⁴³ **Cronin** EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Sáenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. **2019** Aug 1;21(8):1143-1144. doi: 10.1093/europace/euz132. Erratum in: *Europace*. 2019 Aug 1;21(8):1144. Erratum in: *J Arrhythm*. 2020 Jan 12;36(1):214. Erratum in: *Europace*. 2020 Mar 1;22(3):505. PMID: 31075787; PMCID: PMC7967791.
- ⁴⁴ **Gandjbakhch** E, Laredo M, Berruezo A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, Sacher F, Pison L, Pruvot E, Jáuregui B, Frontera A, Kumar S, Wong T, DellaBella P, Maury P. Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2021 Sep 8;23(9):1428-1436. doi: 10.1093/europace/euab172. PMID: 34427302.
- ⁴⁵ **Corrado** D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanolto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA III, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* **2003**; 108:3084–91
- ⁴⁶ **Link** MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NA 3rd. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. **2014** Jul 15;64(2):119-25. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035. PMID: 25011714; PMCID: PMC4465360.
- ⁴⁷ **Journal officiel de la République française** 2011 01 21 Décret no 2011-77 du 19 janvier **2011** portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. NOR ETSS1027111D.
- ⁴⁸ **Gandjbakhch** E, Varlet E, Duthoit G, Fressart V, Charron P, Himbert C, Maupain C, Bordet C, Hidden-Lucet F, Nizard J. Pregnancy and newborn outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol*. **2018** May 1;258:172-178. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.067. PMID: 29544927.
- ⁴⁹ **Hodes** AR, Tichnell C, Te Riele AS, Murray B, Groeneweg JA, Sawant AC, Russell SD, van Spaendonck-Zwarts KY, van den Berg MP, Wilde AA, Tandri H, Judge DP, Hauer RN, Calkins H, van Tintelen JP, James CA. Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. **2016** Feb 15;102(4):303-12. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308624. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26719359; PMCID: PMC4752646.

- ⁵⁰ **Bauce B**, Daliento L, Frigo G, Russo G, Nava A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2006** Aug;127(2):186-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.011. Epub 2005 Dec 7. PMID: 16337730.
- ⁵¹ **Regitz-Zagrosek V**, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková 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.
- ⁵² **Corrado D**, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* **1997**;30:1512–20.
- ⁵³ **Wlodarska EK**, Wozniak O, Konka M, Rydlewska-Sadowska W, Biederman A, Hoffman P. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Europace.* **2006** Aug;8(8):596-600. doi: 10.1093/europace/eul053. Epub 2006 Jun 7. PMID: 16760233.
- ⁵⁴ **Cismaru G**, Grosu A, Istratoaie S, Mada L, Ilea M, Gusetu G, Zdrengea D, Pop D, Rosu R. Transesophageal and intracardiac ultrasound in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* **2020** Apr;99(15):e19817. doi: 10.1097/MD.00000000000019817. PMID: 32282747; PMCID: PMC7220632.
- ⁵⁵ **Kajy M**, Shokr M, Ramappa P. Use of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: Systematic Review of Current Literature. *Am J Ther.* **2020** Nov/Dec;27(6):e584-e590. doi: 10.1097/MJT.0000000000000937. PMID: 30730331.
- ⁵⁶ **Akdis D**, Chen K, Saguner AM, Stämpfli SF, Chen X, Chen L, Rao M, Haegeli LM, Tanner FC, Brunckhorst C, Song J, Duru F. Clinical Characteristics of Patients with a Right Ventricular Thrombus in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Thromb Haemost.* **2019** Aug;119(8):1373-1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31183845.
- ⁵⁷ **Elikowski W**, Małek-Elikowska M, Greberska W, Bolewski A, Zawodna M, Słomczyński M. Right ventricular thrombi treated with apixaban in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Pol Arch Intern Med.* **2019** Feb 28;129(2):127-129. doi: 10.20452/pamw.4396. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30543204.
- ⁵⁸ **Alexoudis AK**, Spyridonidou AG, Vogiatzaki TD, Iatrou CA. Anaesthetic implications of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Anaesthesia.* **2009** Jan;64(1):73-8. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05660.x. PMID: 19087010.