



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

# Tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC)

Texte du PNDS

### Centres de référence :

- Pr Antoine LEENHARDT  
Centre de référence Paris  
CHU Bichat - Claude-Bernard
- Pr Vincent PROBST  
Centre de référence Nantes  
CHU Nantes
- Pr Philippe CHEVALIER  
Centre de référence Lyon  
CHU de Lyon

## Sommaire

Abréviations .....	4
Synthèse pour le médecin traitant.....	5
Définition de la maladie .....	5
Épidémiologie et mode de révélation.....	5
Origine et diagnostic .....	5
Traitement.....	6
Texte du PNDS.....	8
Introduction.....	8
Étiologie.....	9
1. Objectif, méthodes de travail.....	10
1.1 Objectifs .....	10
1.2 Méthodes de travail .....	10
2. Diagnostic et évaluation initiale .....	11
2.1 Objectifs.....	11
2.2 Professionnels impliqués.....	11
2.3 Diagnostic .....	11
2.3.1 Circonstances de découverte .....	11
2.3.2 Diagnostic positif .....	12
2.3.3 Diagnostic différentiel .....	16
2.3.4 Diagnostic moléculaire .....	17
2.3.5 Stratification du risque .....	20
3. Traitement.....	21
3.1 Bêtabloquants .....	21
3.2 Bloqueurs des canaux calciques .....	22
3.3 Bloqueurs des canaux sodiques .....	22
3.4 Dénervation sympathique cardiaque gauche .....	23
3.5 Modifications du mode de vie.....	23
3.6 Réanimation .....	24
3.6 Indications du défibrillateur automatique implantable .....	24
3.8 Perspectives thérapeutiques.....	25

# PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

3.9 Recommandations pendant la grossesse et l'accouchement .....	25
3.10 Dépistage familial .....	26
4. En résumé.....	27
Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS .....	28
Rédaction.....	28
Groupe de lecture .....	28
Annexe 2. Avis thérapeutique auprès d'un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares.....	29
Annexe 3 - Liens et outils utiles.....	35
Annexe 4 – Références majeures .....	36
Références.....	37

## Figures

Figure 1. Enregistrement ECG pendant le test d'effort montrant des battements ventriculaires bidirectionnels prématurés et des salves ventriculaires polymorphes typiques de la TVC. ....	8
Figure 2. ECG d'une fille de 9 ans, adressée pour syncope lors de la course. ....	14
Figure 3. Suivi Holter - patient de 12 ans, sous nadolol et flécaïnide pour TVC. ....	15
Figure 4 Dépistage familial dans la TVC.....	27

## Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DSCG	Dénervation sympathique cardiaque gauche
ECG	Électrocardiogramme
ECMO	<i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>
ESV	Extrasystole ventriculaire
FV	Fibrillation ventriculaire
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SAT	Syndrome d'Andersen-Tawil
SQTL	Syndrome du QT long congénital (ou <i>LQTS, Long QT syndrome</i> en anglais)
TV	Tachycardie ventriculaire
TVC	Tachycardie ventriculaire catécholergique

## Synthèse pour le médecin traitant

### Définition de la maladie

La tachycardie ventriculaire catécholergique (TVC)<sup>a</sup> est un trouble du rythme cardiaque sévère, d'origine génétique, caractérisé par une tachycardie ventriculaire (TV) induite par les catécholamines et pouvant se manifester par une syncope ou une mort subite.

### Épidémiologie et mode de révélation

La prévalence de la TVC en Europe est approximativement de 1/10 000. L'âge habituel d'apparition des premiers symptômes se situe entre sept et neuf ans, sans différence entre les deux sexes. Les signes de découverte sont souvent des épisodes syncopaux lors d'un effort ou d'une émotion violente. La mort subite peut être révélatrice dans certains cas (10 à 20 %). Les arythmies typiques de la TVC sont une TV bidirectionnelle. On observe assez fréquemment des extrasystoles ventriculaires polymorphes parfois sous formes répétitives. Des arythmies supra-ventriculaires à type de tachycardie supraventriculaire ou de fibrillation atriale sont volontiers associées.

**La TVC est un syndrome d'arythmie cardiaque héréditaire rare mais grave, survenant généralement tôt dans l'enfance, caractérisé par des tachyarythmies ventriculaires polymorphes pendant l'exercice ou lors d'émotions.**

### Origine et diagnostic

Deux gènes principalement responsables de la TVC ont été découverts à ce jour : le gène du récepteur cardiaque de la ryanodine (RyR2), en cause dans 55 à 65 % des cas environ (TVC de type 1), et le gène de la calséquestrine (CASQ2), beaucoup moins souvent en cause (moins de 5 % des cas).

Des mutations du gène KCNJ2, qui sont le plus souvent associées à un syndrome d'Andersen-Tawil (SAT),<sup>b</sup> peuvent entraîner une TV bidirectionnelle induite par les catécholamines, produisant ainsi une phénocopie<sup>c</sup> de la TVC quand les autres signes du syndrome sont absents ou très discrets (en général cependant, la clinique, les circonstances de diagnostic et les signes associés [musculaires, paralysies périodiques, allongement du QT] sont très différents).

<sup>a</sup> Aussi appelée tachycardie ventriculaire *polymorphe* catécholergique (TVPC). En anglais, *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*, CPVT.

<sup>b</sup> Maladie rare caractérisée par une paralysie périodique hypokaliémique, une prolongation de l'intervalle QT, des extrasystoles ventriculaires (ESV) polymorphes voire bidirectionnelles très fréquentes, et des traits physiques caractéristiques (petite taille, scoliose, oreilles bas implantées, hypertélorisme, racine du nez large, micrognathie, clinodactylie, brachydactylie, syndactylie).

<sup>c</sup> Modification non héréditaire du phénotype, due à des conditions particulières du milieu, qui simule un phénotype semblable à celui dû à une mutation génétique : aucune mutation n'entre en jeu mais l'effet est le même.

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Tout sujet ayant des antécédents familiaux (TVC, mort subite lors d'un stress ou syncope à l'effort et/ou à l'émotion) justifie la pratique d'une épreuve d'effort et d'un Holter rythmique. En cas de noyade ou de quasi-noyade inexpliquée autrement, la TVC doit être envisagée comme une cause possible. Les arythmies sont en général reproductibles : le test d'effort est donc d'une grande importance diagnostique. L'électrocardiogramme (ECG) de repos ne montre pas d'anomalie. L'imagerie cardiaque (échographie et imagerie par résonance magnétique, IRM) est normale dans la TVC typique.

Les principaux diagnostics différentiels sont le syndrome du QT long congénital (SQTL), la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (dysplasie ventriculaire droite arythmogène) et le SAT.

**Le diagnostic de TVC doit être envisagé chez toute personne présentant des arythmies ventriculaires, une syncope ou un arrêt cardiaque à médiation adrénergique (induits par le stress ou les émotions).**

Le diagnostic prénatal peut être réalisé dans les familles en cas de mutation à forte pénétrance et à létalité élevée. En cas d'antécédent familial de TVC, l'analyse moléculaire est recommandée chez les membres de la famille. Le dépistage de la mutation de RyR2 (qui suit un mode de transmission autosomique dominant) est indiqué chez tout patient atteint de TVC. Le dépistage de la mutation de CASQ2 n'est indiqué qu'en cas de transmission récessive établie, de consanguinité parentale et de détection négative de RyR2.

**La TVC est causé par des mutations de gènes impliqués dans le cycle calcique intracellulaire, en particulier le récepteur cardiaque de la ryanodine (RyR2) dans la majorité des cas.**

### Traitement

Il repose sur les **bêtabloquants** en première intention (nadolol de préférence, propranolol sinon) **à la dose maximale tolérée** pour contrôler les arythmies. Le flécaïnide (bloqueur des canaux sodiques) a donné de bons résultats dans la suppression des arythmies.

La pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est recommandée chez les patients qui présentent des syncopes à répétition malgré le traitement à dose maximale par bêtabloquants et flécaïnide et après discussion d'une dénervation sympathique cardiaque gauche (DSCG). Cette dernière a montré une efficacité anti-arythmique qui fait qu'elle peut être proposée avant la mise en place d'un défibrillateur. L'activité physique doit être strictement limitée chez ces patients. **Une mauvaise observance du traitement est un facteur majeur de risque de décès, une tolérance acceptable doit donc être attentivement recherchée.**

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Bien que la TVC soit une maladie sévère et souvent fatale lorsqu'elle n'est pas traitée, son diagnostic précoce et son traitement approprié peuvent augmenter considérablement l'espérance de vie. La restriction sportive (natation en particulier), le traitement médical adapté, la dénervation sympathique gauche et l'implantation d'un DAI en cas de symptômes récidivants s'associent à un pronostic favorable.

**Un bêtabloquant (nadolol de préférence, ou propranolol), associé ou non au flécaïnide, et les conseils sur le mode de vie (restriction sportive en particulier) sont la pierre angulaire du traitement.**

**Une dénervation sympathique cardiaque gauche, un défibrillateur automatique implantable peuvent être indiqués chez les patients résistants au traitement médical.**

## Texte du PNDS

### Introduction

La tachycardie ventriculaire catécholergique (TVC) est une canalopathie cardiaque maligne rare dont la principale caractéristique est la survenue de tachyarythmies ventriculaires polymorphes pendant l'exercice ou lors d'une émotion.<sup>1</sup> Chez certains patients, une tachycardie ventriculaire bidirectionnelle classique, caractérisée par un axe de QRS alternant de 180 degrés d'un complexe QRS à l'autre, peut être observée (Figure 1).



*Figure 1. Enregistrement ECG pendant le test d'effort montrant des battements ventriculaires bidirectionnels prématurés et des salves ventriculaires polymorphes typiques de la TVC.<sup>2</sup>*

La **prévalence** des TVC, mal connue, est fréquemment estimée à 1 sur 10 000 dans la littérature,<sup>3,4</sup> représentant environ 12 % des morts subites non expliquées par l'autopsie et 1,5 % des morts subites du nourrisson.<sup>5,6</sup> Il faut cependant distinguer les morts subites inexpliquées du nourrisson des TVC : ces dernières n'ont jamais été documentées avant 18 mois à 2 ans. Les premières descriptions de patients présentant des caractéristiques cliniques de TVC ont été publiées en 1960 et 1975.<sup>7,8</sup> Par la suite, deux séries de cas importantes ont été publiées par le groupe parisien de Philippe Coumel en 1978 et 1995,<sup>9,10</sup> aboutissant à la reconnaissance définitive des TVC comme un syndrome d'arythmie héréditaire distinct.

### Étiologie

Les mutations qui sous-tendent les TVC conduisent toutes à une régulation anormale de l'homéostasie du calcium cellulaire.<sup>11,12</sup> Cette perturbation conduit à une surcharge calcique, provoquant une augmentation du courant transitoire entrant et le développement de postdépolarisations retardées. Plusieurs éléments de preuve indiquent que l'activité déclenchée après la dépolarisation retardée est le mécanisme sous-jacent des TV chez les patients atteints de CPVT. Certains travaux<sup>13,14</sup> suggèrent une surcharge sodique intracellulaire comme mécanisme physiopathologique principal.

Les influences sympathiques amplifient considérablement la dérégulation calcique, conduisant à la précipitation d'épisodes de TVC pendant l'exercice et expliquant la réactivité des patients au blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et à la dénervation sympathique.<sup>15,16</sup>

C'est en 1997 qu'une équipe finlandaise a mis en évidence le caractère autosomique dominant de cette maladie.<sup>17</sup> L'identification des mutations du gène du récepteur cardiaque de la ryanodine (RyR2)<sup>18</sup> et de la calséquestrine cardiaque (CASQ2)<sup>19</sup> sous-tendant respectivement les formes autosomiques, les plus fréquentes, et les rares formes autosomiques récessives des TVC, date de 2001. Depuis, plusieurs autres gènes ont été identifiés. Les autopsies moléculaires de sujets dont la mort subite n'était pas expliquée ont trouvé des mutations pathogènes de RyR2 dans 15 % des cas chez des sujets de moins de 40 ans.

Chez des patients non traités, la mortalité peut atteindre un taux de 30 % avant l'âge de 40 ans.<sup>17</sup>

## 1. Objectif, méthodes de travail

### 1.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins souhaitables d'un patient atteint de TVC. Intégrant le patient comme acteur de son parcours de soin, il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les 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 vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de TVC. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

### 1.2 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 en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du centre de référence national labellisé, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de compétences. L'association AMRYC (Association des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque), partie prenante de CARDIOGEN, filière de soin des maladies cardiaques héréditaires, a également participé à la réalisation du document.

Ce PNDS s'appuie sur les recommandations internationales ou émises par la Société Européenne de Cardiologie, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

## 2. Diagnostic et évaluation initiale

### 2.1 Objectifs

- Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante.
- 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 Professionnels impliqués

Le diagnostic de TVC étant affirmé à partir de données ECG obtenues en situation de stress ou d'effort, c'est le plus souvent les cardiologues qui sont impliqués dans le diagnostic ; cependant, il peut également arriver qu'un médecin généraliste, un pédiatre (éventuellement néonatalogiste), un médecin anesthésiste-réanimateur, un médecin du sport soient impliqués pour bilan de syncope, de convulsions ou de noyade ou qu'interviennent un obstétricien, un psychologue.

### 2.3 Diagnostic

#### 2.3.1 Circonstances de découverte

La TVC est considérée comme une **canalopathie débutant pendant l'enfance**, classiquement à partir de 18 mois (contrairement au SQTL pour lequel il peut y avoir des expressions fœtales et néonatales), car les symptômes surviennent généralement dans les deux premières décades.<sup>15,20</sup> Il faut cependant souligner que, bien que cela ait été rapporté,<sup>21,22,23</sup> la TVC est rarement la cause du syndrome de mort subite du nourrisson.<sup>24</sup> Les mutations RyR2 sont souvent associées à cette forme juvénile. Des études récentes suggèrent un type de TVC de l'adulte dans lequel les symptômes apparaissent après la troisième ou la quatrième décennie. Dans ce dernier cas, les femmes sont plus atteintes et RyR2 est moins susceptible d'être impliqué.<sup>25,26</sup> L'anoxie cérébrale secondaire à une arythmie ventriculaire peut mimer des crises comitiales et conduit souvent à un diagnostic erroné d'épilepsie d'effort (ou de crise comitiale, quelle qu'elle soit) entraînant un délai moyen de deux à trois ans entre la premier épisode symptomatique et le diagnostic.<sup>27,28</sup>

Toute crise d'épilepsie ou toute convulsion survenant lors d'un exercice physique ou d'un stress émotionnel doit être considérée comme une TVC jusqu'à preuve du contraire, en particulier si la crise ne répond pas aux médicaments antiépileptiques et s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de syncope ou de mort subite avant 30 ans.<sup>29</sup> En cas de noyade ou de quasi-noyade inexpiquée autrement, la TVC doit être envisagée comme une cause possible.<sup>24</sup>

### 2.3.2 Diagnostic positif

**Le diagnostic peut se faire lors d'un stress intense ou à l'effort** lorsqu'on l'on voit apparaître, sur l'ECG, des extrasystoles ventriculaires (ESV), dans un premier temps isolées et souvent monomorphes.

Ces ESV apparaissent souvent ensuite bigéminées puis polymorphes avec des formes répétitives (doublets, triplets), puis, à mesure que l'effort se poursuit, surviennent des formes plus complexes d'arythmie ventriculaire sous forme de salves. Ces arythmies ventriculaires disparaissent lorsque l'exercice ou l'effort est stoppé. Le seuil de déclenchement des arythmies ventriculaires est assez souvent reproductible et se situe à une fréquence cardiaque aux alentours de 110 à 130/mn.<sup>17</sup>

Un diagnostic clinique précis de TVC nécessite la présence reproductible d'une TV polymorphe, ou bidirectionnelle (considérée comme pratiquement pathognomonique<sup>24</sup> mais assez peu fréquente), induite par l'effort ou les émotions, en l'absence de cardiopathie structurale et d'anomalies de l'ECG au repos.<sup>30,31</sup> Une étude canadienne sur une population de patients de moins de 19 ans montre toutefois qu'un nombre non négligeable (jusqu'à 25 %) d'arythmies ventriculaires pourraient être induites par le stress catécholergique, même pendant une activité quotidienne de routine, et parfois pendant le repos ou le sommeil.

**Chez les personnes de plus de 40 ans, l'exclusion d'une coronaropathie significative est requise.**<sup>30</sup>

La TVC peut être diagnostiquée chez les personnes porteuses d'une mutation pathogène de RyR2 ou CASQ2, avec ou sans signes cliniques de la maladie.<sup>30,31</sup>

La TVC peut également être suspectée chez les patients présentant des complexes ventriculaires polymorphes ou bidirectionnels prématurés à médiation adrénergique, bien que l'importance de l'arythmie ventriculaire minimale requise ne soit pas clairement précisée.<sup>30,31</sup> Chez les patients présentant une TVC possible, c'est-à-dire ne répondant pas aux critères de diagnostic clinique mentionnés ci-dessus, les tests génétiques sont essentiels pour poser un diagnostic définitif de TVC.

Les patients ayant une TVC ont généralement un **ECG de repos** normal, y compris l'intervalle QTc. Cependant, une bradycardie sinusale dans 5 à 20 % des cas et des ondes U proéminentes peuvent être observées,<sup>3</sup> ainsi qu'une extrasystolie supraventriculaire ou une tachycardie supraventriculaire non soutenue.<sup>3,32,33,34</sup>

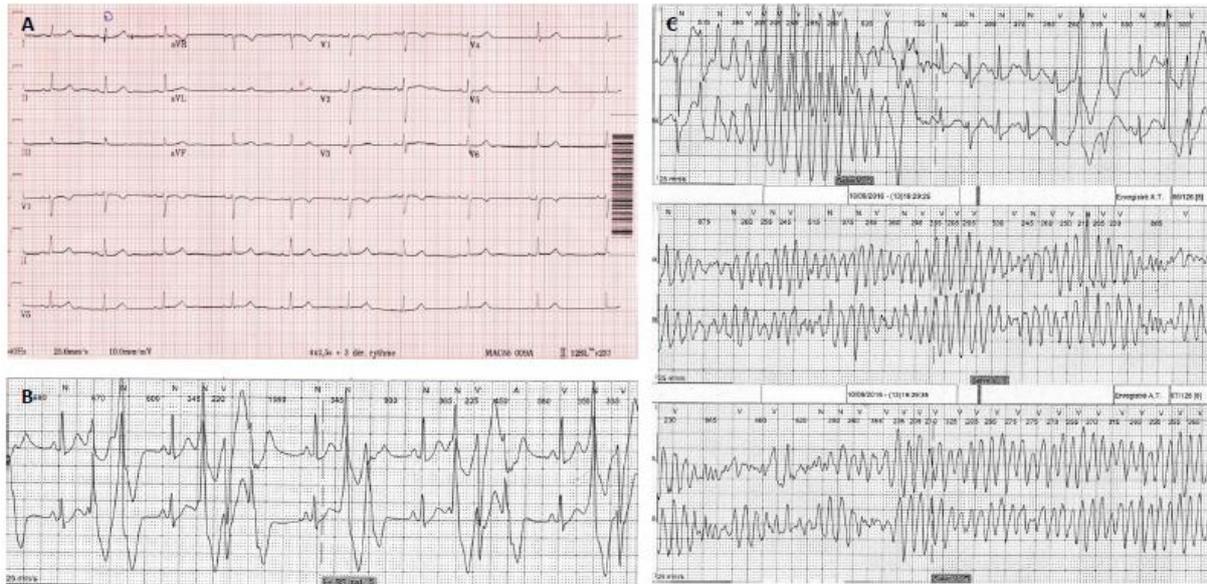
## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Il a été mis en évidence une prévalence plus importante (8 %, versus 1–3 % dans la population générale) de déficience intellectuelle chez les patients porteurs d'une TVC et d'une mutation dans RyR2 (fréquemment de novo), indépendamment de séquelles d'arrêt cardiaque. Ces patients ont une incidence élevée d'arythmies (45 %), particulièrement supraventriculaires (50 %).<sup>35</sup>

Les **tests de provocation**, de préférence des tests d'effort abrupts (par opposition aux tests progressifs), sont l'examen de référence pour diagnostiquer la TVC. La spécificité est de 97 %, mais la sensibilité pour prédire la présence de mutations dans la famille est faible, voisine de 50 %.<sup>17</sup> En règle générale, une augmentation progressive de l'importance et de la complexité de l'arythmie ventriculaire est observée. D'abord apparaissent des ESV isolées à couplage tardif et à une fréquence cardiaque d'environ 110 à 130 battements par minute.<sup>25,36</sup> La fréquence cardiaque seuil d'arythmie ventriculaire et la morphologie des ESV sont généralement reproductibles avec précision chez un patient donné, à moins que des modifications thérapeutiques importantes ne soient apportées. Plus tard apparaissent des ESV bigémées, des doublets polymorphes ou une TV polymorphe non soutenue, y compris plus rarement une TV bidirectionnelle. Lorsque l'effort cesse, les arythmies ventriculaires disparaissent généralement rapidement et les ESV enregistrées à plus d'une minute en phase de récupération sont rares.<sup>36</sup> Chez certains patients qui atteignent une fréquence cardiaque maximale élevée, les arythmies ventriculaires disparaissent paradoxalement à la fréquence cardiaque maximale,<sup>37</sup> bien que le test d'effort puisse être arrêté avant en cas d'arythmies ventriculaires sévères.

D'**autres tests** pour diagnostiquer la TVC sont **la perfusion d'isoprénaline<sup>17</sup> ou d'adrénaline** et **le Holter rythmique** (Figure 2). La perfusion d'adrénaline est initiée à une dose de 0,05 µg par kg par minute puis titrée à des intervalles de 4 ou 5 minutes jusqu'à une dose maximale de 0,2 à 0,4 µg par kg par minute. Une étude qui a comparé la précision diagnostique de la perfusion d'adrénaline et des tests d'effort chez 36 patients ayant une TVC et 45 apparentés non atteints a montré une faible sensibilité de la perfusion d'adrénaline, probablement parce que la fréquence cardiaque maximale obtenue lors du test de provocation à l'adrénaline était nettement inférieure à celle observée lors des tests d'effort.<sup>38</sup> Seuls sept des 25 patients ayant une TVC avec un test d'effort positif ont eu un test d'adrénaline positif, ce qui donne une sensibilité faible de 28 %. Par contre, la spécificité de la perfusion d'adrénaline était de 98 %.

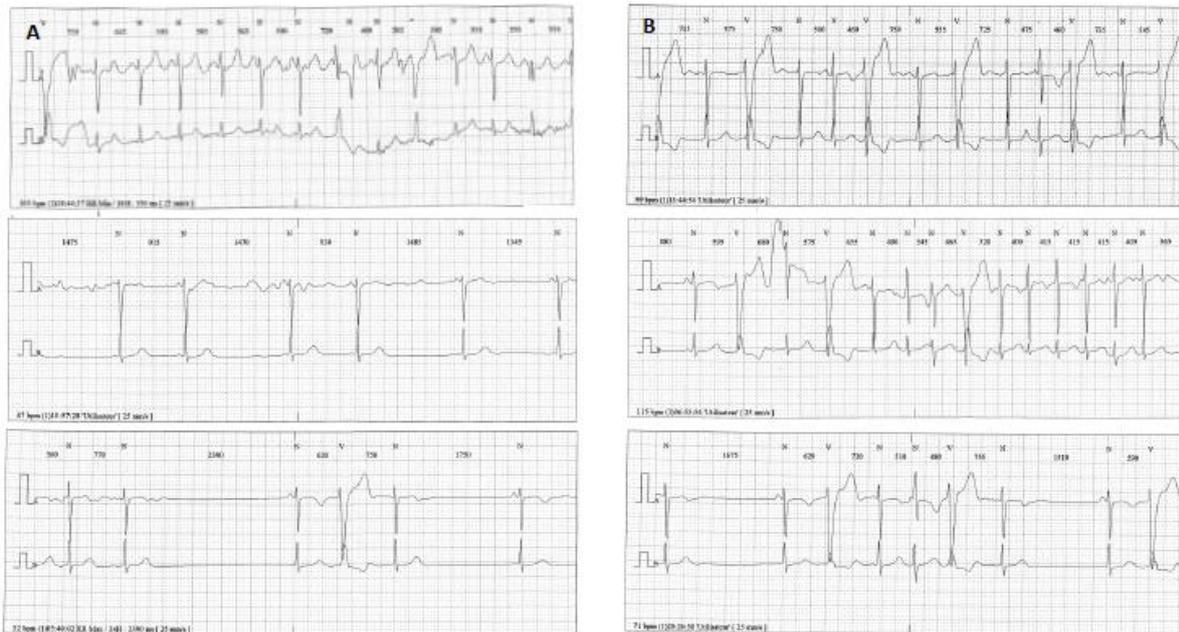
## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques



*Figure 2. ECG d'une fille de 9 ans, adressée pour syncope lors de la course. ECG normal au repos (A). Triplet bidirectionnel sur le Holter rythmique (B), et salves polymorphes dégénérant en FV pendant la course (C). Avec autorisation d'I. Denjoy.*

**Un Holter rythmique**, au cours duquel le patient doit être encouragé à faire de l'exercice, peut être utilisé chez certains patients, tels que des patients très jeunes ou âgés qui ne peuvent pas subir de tests d'effort, mais il a un rendement diagnostique moins bon que les tests de provocation. Le Holter rythmique peut également aider à identifier les arythmies supraventriculaires (y compris un rythme atrial ectopique intermittent et des tachyarythmies), lesquelles ont été rapportées chez 16 à 26 % des patients atteints de TVC.<sup>3,25</sup>

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques



*Figure 3. Suivi Holter - patient de 12 ans, sous nadolol et flécaïnide pour TVC. Fatigue avec les bêtabloquants. Le panneau de gauche (A) indique un bêtablocage correct pendant l'exercice (panneau supérieur) et le repos (panneau moyen), avec une pause sinusale la nuit (panneau inférieur). Le panneau de droite (B) montre des battements ventriculaires prématurés persistants (panneau supérieur) et des arythmies supra ventriculaires (panneau moyen et inférieur). Une augmentation de la posologie de flécaïnide peut être discutée.<sup>2</sup>*

**L'imagerie cardiaque** est obligatoire chez tout patient suspecté de TVC pour exclure une cardiopathie structurale : il faut au minimum obtenir une échographie cardiaque, volontiers une IRM cardiaque et une coronarographie au-delà de 40 ans. Une cardiopathie structurale est, par définition, absente chez les patients atteints de TVC. Cependant, des mutations de RyR2 ont été liées au remplacement du myocarde fibro-graisseux dans le ventricule droit, imitant une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit<sup>39</sup> ou une non-compaction du ventricule gauche<sup>40</sup> et un phénotype complexe comprenant une dysfonction sinusale et des anomalies de la conduction atrio-ventriculaire, une fibrillation atriale, une paralysie atriale,<sup>d</sup> une dysfonction et une dilatation ventriculaire gauche<sup>41</sup> en plus du phénotype TVC classique.

<sup>d</sup> Maladie rare du rythme cardiaque décrite jusqu'à présent dans quelques cas familiaux et sporadiques. Elle est caractérisée par une absence transitoire ou permanente d'activité auriculaire mécanique et électrique. Les données ECG incluent une bradycardie, des rythmes supra-ventriculaires ectopiques, un défaut d'excitabilité auriculaire et une absence d'ondes P. ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=982&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Atrial-standstill&title=Atrial-standstill&search=Disease\\_Search\\_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=982&Disease(s)/group%20of%20diseases=Atrial-standstill&title=Atrial-standstill&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0))

### 2.3.3 Diagnostic différentiel

La TVC ne doit pas être confondue avec l'épilepsie, le syndrome du QT long congénital (SQTL), le syndrome d'Andersen-Tawil (SAT)<sup>e</sup> ou une cardiopathie structurelle inapparente.

Chez les patients présentant un ECG de repos ne permettant pas le diagnostic, les tests d'effort sont utiles pour distinguer la TVC du SQTL. L'allongement de l'intervalle QTc dans la phase de récupération du test d'effort peut révéler les patients atteints du SQTL avec un intervalle QTc normal ou limite au repos.<sup>42</sup> La présence d'une extrasystolie ventriculaire induite par l'exercice au-delà des ESV isolées est en faveur du diagnostic de TVC.<sup>43</sup>

Le SAT est lié à des mutations dans le gène codant pour le canal du potassium Kir2.1 (KCNJ2) dans environ 60 % des cas. Les manifestations cardiaques courantes comprennent un léger allongement de l'intervalle QTc, des ondes U proéminentes et des arythmies ventriculaires, qui incluent une tachycardie ventriculaire bidirectionnelle ou polymorphe. Le phénotype peut très bien imiter la TVC. Par exemple, dans une série de 24 porteurs de mutation KCNJ2, deux individus (8 %) présentaient un phénotype de TVC.<sup>44</sup> Les tests génétiques peuvent distinguer le SAT de la TVC, ce qui est important, car le pronostic du SAT est moins sévère.

Les cardiopathies structurelles initialement latentes qui peuvent provoquer des arythmies ventriculaires induites par l'exercice comprennent les cardiomyopathies arythmogènes ou hypertrophiques, les prolapsus de la valve mitrale ou les cardiopathies ischémiques. Une imagerie cardiaque performante et les tests génétiques peuvent aider à poser un diagnostic spécifique, bien que dans certains cas, la cardiopathie sous-jacente puisse se révéler uniquement pendant le suivi.

Bien que la TVC survienne normalement en l'absence de cardiopathie structurelle, l'évolution clinique peut être plus rarement compliquée par une cardiomyopathie dilatée. On peut toutefois se poser la question d'une TVC vraie ou d'une cardiomyopathie révélée par des troubles du rythme ventriculaire polymorphes. La prise en charge est alors complexe, les antiarythmiques de classe I étant contre-indiqués dans les cardiopathies structurelles avec dysfonction ventriculaire gauche, et l'implantation prophylactique d'un DAI sans traitement antiarythmique associé pouvant être préjudiciable. Le dépistage échocardiographique régulier d'une cardiomyopathie dilatée est donc recommandé. Une approche diagnostique et thérapeutique multidisciplinaire est alors nécessaire. Une transplantation cardiaque peut devenir indispensable.<sup>45</sup>

---

<sup>e</sup> Maladie rare caractérisée, outre les anomalies ECG, par une paralysie périodique hypokaliémique et des traits physiques caractéristiques (petite taille, scoliose, oreilles bas implantées, hypertélorisme, racine du nez large, micrognathie, clinodactylie, brachydactylie, syndactylie).

### 2.3.4 Diagnostic moléculaire

- **Analyse de l'ADN**

Dans la TVC, les tests génétiques ont une valeur diagnostique : leurs résultats peuvent aider à confirmer le diagnostic chez les patients lorsque le diagnostic clinique de TVC est seulement "possible". Les directives actuelles recommandent des tests génétiques complets de TVC chez les sujets suspects sur la base de l'examen des antécédents cliniques du patient, des antécédents familiaux et du phénotype ECG exprimé lors de tests de stress provocateur sur bicyclette, tapis roulant ou par perfusion de catécholamine.<sup>46</sup> En outre, des tests génétiques peuvent également être envisagés dans les cas de fibrillation ventriculaire (FV) idiopathique à médiation adrénérgique.<sup>46</sup> Cette recommandation est basée sur plusieurs publications décrivant des patients atteints de FV idiopathique sans phénotype TVC chez lesquels des mutations RyR2 ont été identifiées.<sup>47</sup>

- **Génétique de la TVC**

**Les formes secondaires à des mutations dans RyR2** présentent une transmission autosomique dominante<sup>18</sup> et sont identifiées chez environ 65 % des patients atteints de TVC.<sup>48,49</sup> RyR2 régule la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique, lequel initie la contraction du muscle cardiaque. Cette augmentation du calcium cytosolique active l'échangeur sodium-calcium entraînant un courant entrant de sodium qui provoque des post-dépolarisations tardives, ce qui entraîne des arythmies ventriculaires déclenchées.<sup>17</sup> Aujourd'hui, plus de 170 mutations uniques ont été identifiées, pour la plupart des mutations faux-sens dans RyR2.<sup>50</sup> Environ 20 % des mutations RyR2 surviennent de novo et, dans une étude, l'association de plusieurs mutations RyR2 ont été identifiées chez 5,5 % des patients.<sup>48</sup> Les mutations dans RyR2 ont tendance à se regrouper en trois points : le domaine N-terminal (codons 44-466 ; ~ 16 % des mutations), le domaine central (codons 2246-2534 ; ~ 20 % des mutations) et le domaine C-terminal (codons 3778-4959 ; ~ 50 % des mutations). Plusieurs mutations fondatrices de RyR2 ont été identifiées, y compris la mutation p.G357S chez environ 180 membres de familles des îles Canaries<sup>51</sup> et la mutation p.R420W chez plus de 60 membres de familles des Pays-Bas.<sup>3</sup>

Dans une étude, de rares mutations faux-sens dans RyR2 ont cependant également été identifiées dans 3 % des populations témoins.<sup>48</sup> Une autre étude a rapporté une prévalence de variants RyR2 associés à la TVC précédemment rapportés de 6,7 % chez les sujets témoins, ce qui donne une prévalence allant jusqu'à 1: 150, ce qui est beaucoup plus élevé que la prévalence estimée de la TVC cliniquement diagnostiquée.<sup>50</sup> Il est donc probable qu'une partie des variants RyR2 identifiés ne soit pas la cause majeure ou monogénique de la TVC.<sup>52</sup>

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Par conséquent, une extrême prudence est de mise avant de considérer un nouveau variant RyR2 comme pathogène, en particulier lorsque le variant réside en dehors des trois "points chauds" régionaux, ou en cas de diagnostic clinique incertain.

**Les mutations de CASQ2** sont associées à une forme héréditaire autosomique récessive maligne (plus sévère) de la TVC (type 2),<sup>19</sup> et sont identifiées dans moins de 5 % des cas index de TVC. CASQ2 est situé dans le réticulum sarcoplasmique et joue également un rôle important dans l'homéostasie calcique, puisque la calséquestrine cardiaque est une protéine qui agit sur le stock calcique intracellulaire avec un effet inhibiteur sur RyR2.<sup>17</sup> Des mutations dans CASQ2 sont généralement identifiées dans les familles consanguines, mais une hétérozygotie composite<sup>f</sup> dans des familles non consanguines a également été observée.

D'**autres mutations**, beaucoup plus rares,<sup>17</sup> ont été rapportées. Des mutations dans le **gène codant pour la triadine (TRDN)** ont été identifiées dans des cas de TVC héritées de façon autosomique récessive.<sup>53</sup> Dans une première étude, trois mutations de TRDN ont été identifiées chez deux des 97 probands de TVC négatifs après génotypage classique (2 %).<sup>53</sup> Ensuite, trois enfants apparentés porteurs de deux mutations hétérozygotes de TRDN et présentant des arythmies ventriculaires significatives lors des tests de perfusion d'isoprotérénol ont été rapportés.<sup>54</sup> Une mutation faux-sens hétérozygote dans **CALM1 (codant pour la calmoduline)** a été identifiée dans une grande famille avec un phénotype classique de la TVC.<sup>55</sup> Par la suite, une autre mutation faux-sens CALM1 a été identifiée chez 63 individus négatifs à la mutation RyR2.<sup>55</sup> Une **mutation dans CALM3** a été associée à la TVC, et les mutations CALM1 et CALM3 favorisent les perturbations arythmogènes du calcium via la dérégulation du récepteur 2 de la ryanodine.<sup>56</sup> La triadine et la calmoduline sont également des composants du complexe de libération de calcium cardiaque. Une autre forme autosomique récessive de TVC a été précédemment cartographiée à un intervalle de 25 Mb sur le chromosome 7p14-p22 dans un travail incluant quatre enfants d'une famille consanguine arabe.<sup>57</sup> Le gène causal, **TECRL**, a été récemment identifié.

- **Phénocopies TVC**

Les patients présentant des mutations dans d'autres gènes peuvent provoquer des arythmies ventriculaires à médiation adrénergique, faisant de ces arythmies des phénocopies<sup>9</sup> de la TVC.

---

<sup>f</sup> Hétérozygote composite (ou composé) : l'organisme est un hétérozygote composé lorsqu'il a deux allèles récessifs pour le même gène, mais que ces deux allèles sont différents l'un de l'autre. [https://fr.qaz.wiki/wiki/Compound\\_heterozygosity](https://fr.qaz.wiki/wiki/Compound_heterozygosity)

<sup>9</sup> Modification non héréditaire du phénotype, due à des conditions particulières du milieu, qui simule un phénotype semblable à celui dû à une mutation génétique.

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les mutations avec perte de fonction dans la protéine de l'adaptateur membranaire ankyrine-B (*ANK2*) sont associées au SQTl de type 4. Cependant, certains patients présentent des arythmies ventriculaires induites par l'exercice en l'absence d'allongement de l'intervalle QTc.<sup>58</sup>

Les mutations de *KCNJ2* sont généralement associées au SAT, mais peuvent également provoquer une phénotypie de la TVC incluant la TV bidirectionnelle classique (voir diagnostic différentiel).

Un phénotype avec extrasystolie ventriculaire polymorphe chez les porteurs de mutations de gain de fonction dans le gène codant pour la sous-unité « pore » du canal sodique cardiaque, Nav 1.5 (*SCN5A*), a été rapporté,<sup>58,59</sup> y compris chez des familles dans lesquelles ces arythmies étaient induites par l'exercice.<sup>58</sup>

Très récemment, un nouveau variant, T1857I, a été identifié dans l'extrémité C-terminale de Nav1.5 (*SCN5A*) ; il est lié à une famille ayant un phénotype de type TVC mais caractérisé par une tachyarythmie atriale et une extrasystolie ventriculaire polymorphe survenant au repos, avec une stimulation adrénergique et une histoire familiale de mort cardiaque subite.<sup>60</sup>

De même, une mutation récemment découverte de *RyR2* (G3118R) a été associée à des FV et à la mort subite.<sup>61</sup>

**Au total, la recherche de mutation est recommandée chez tous les patients chez lesquels il existe une suspicion clinique importante de TVC. Idéalement, le panel testé devrait inclure outre *RyR2* et *CASQ2*, *KCNJ2*, *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN*, *TECRL* et *PKP2* ;<sup>62</sup> ce dernier gène code pour la plakophiline 2, sa mutation est décrite dans la cardiopathie arythmogène du ventricule droit qui peut avoir une période de troubles rythmiques ressemblant à une TVC et précédant l'atteinte du myocarde ventriculaire droit.<sup>63</sup>**

Lorsqu'un variant est authentifié dans l'un de ces gènes, il faut s'assurer de son caractère pathogène avant de le considérer comme une mutation. Seule la recherche de mutation chez les membres apparentés au 1<sup>er</sup> degré de la famille est recommandée. Il existe en fait de nombreux variants non pathogènes de *RyR2*, retrouvés chez des sujets sains. Ceci est très important à prendre en compte, afin de ne pas porter à tort un diagnostic génétique de TVC.<sup>17</sup>

**Si la recherche de mutation est positive, elle sera à réaliser chez tous les membres de la famille au premier degré, à partir de 18 mois à 2 ans. Dans le cas où la recherche génétique serait négative chez un patient porteur d'une TVC, les apparentés au 1<sup>er</sup> degré doivent bénéficier d'épreuves d'effort répétées, selon leur âge, à la recherche d'arythmie ventriculaire d'effort.<sup>17</sup>**

### 2.3.5 Stratification du risque

La stratification du risque pose un problème difficile dans les TVC. Actuellement, très peu de facteurs de risque de survenue d'événements arythmiques ont été identifiés dans la TVC. Le fait de présenter des symptômes évocateurs de TVC à un très jeune âge constitue certainement un élément de gravité.<sup>9</sup>

Parmi les autres facteurs de risque identifiés, on retient<sup>15</sup> :

- une histoire d'arrêt cardiaque récupéré ;
- l'absence de traitement bêtabloqueur ;
- la présence d'arythmies ventriculaires induites par l'effort chez des patients porteurs de mutations asymptomatiques RyR2 ou CASQ2 identifiés par dépistage en cascade.<sup>36</sup> Pour cette raison et du fait de l'absence d'éléments fiables de stratification du risque rythmique, un traitement bêtabloquant est actuellement recommandé chez tous les patients ayant un diagnostic de TVC, y compris les porteurs de mutations sans arythmie ventriculaire lors des tests de provocation.<sup>23,24</sup>

Très peu d'éléments pronostiques ressortent des études génétiques : d'après une étude publiée en 2012,<sup>3</sup> les patients ayant une mutation RyR2 dans le domaine C-terminal avaient une probabilité accrue de TV non soutenues par rapport à ceux porteurs d'une mutation RyR2 dans la portion N-terminale. Les conséquences en termes de pronostic de ces arythmies ventriculaires non soutenues n'étaient toutefois pas connues.

Plus récemment une étude internationale<sup>64</sup> a montré que la différence de fréquence cardiaque entre la fréquence maximale à l'effort et la fréquence cardiaque une minute après l'effort, lors d'un test d'effort réalisé sans traitement anti-arythmique, est un élément à prendre en compte. Plus cette différence est importante, plus les patients étaient symptomatiques avant le diagnostic et plus ils avaient des arythmies ventriculaires complexes lors de l'épreuve d'effort réalisée sans traitement anti-arythmique. Ceci doit être confirmé par des études prospectives incluant des populations de patients plus importantes et des durées de suivi plus longues, études nécessaires afin de développer un modèle de stratification du risque plus étayé.<sup>17</sup>

### 3. Traitement

#### 3.1 Bêtabloquants

**Les bêtabloquants sont le pilier du traitement de la TVC.** Les bêtabloquants sont recommandés chez tous les patients ayant un diagnostic clinique de TVC (*recommandation de classe I*) et doivent être envisagés chez les sujets dont le bilan clinique est normal avec test génétique positif (porteurs d'une mutation pathogène) même s'ils sont asymptomatiques (*recommandation de classe IIa*).<sup>30,31</sup> Le traitement peut être initié dès l'âge de 18 mois.

Les bêtabloquants réduisent considérablement le risque d'événements arythmiques. **Les bêtabloquants bêta-1 sélectifs semblent associés à un risque significativement plus élevé d'événements arythmiques chez les enfants symptomatiques que les bêtabloquants non sélectifs, en particulier le nadolol,** qui semble supérieur aux autres bêtabloquants dans différentes études, pour la plupart non randomisées, à une posologie supérieure à 1,5 mg/kg/jour.<sup>15,65,66</sup> Le bêtabloquant doit être titré à la dose tolérable la plus élevée possible, ou au moins d'obtenir une fréquence cardiaque autour de 65 % de la fréquence maximale théorique. La normalisation du test d'effort (ou de la stimulation adrénergique) du patient témoigne de l'efficacité thérapeutique, avec une tolérance pour la présence occasionnelle d'ESV bigéminées persistantes malgré le traitement. Si des doublets d'ESV bidirectionnelles ou des arythmies plus graves persistent pendant les tests d'effort lors du suivi, le traitement doit être renforcé.<sup>24</sup>

Dans une méta-analyse sur l'efficacité des bêtabloquants incluant 11 séries de patients atteints de TVC, les taux globaux estimés d'événements arythmiques à quatre et huit ans étaient de 18,0 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 7,7 à 28,9] et de 35,9 % (IC à 95 % : 15,3 à 56,5), respectivement.<sup>67</sup> Les taux d'événements arythmiques mortels ou presque mortels à quatre et huit ans étaient de 7,2 % (IC à 95 %: 3,1 à 11,3 %) et de 14,3 % (IC à 95 %: 6,1 à 22,5), respectivement.

Dans une série récente de 211 enfants atteints de TVC, des événements arythmiques sont survenus chez 25 % des patients sous bêtabloquants.<sup>20</sup> Cependant, une posologie non optimale et une mauvaise observance ont contribué respectivement à 40 % et 48 % de tous les événements. Parmi 98 apparentés porteurs de mutations RyR2, seuls deux asymptomatiques ont présenté une syncope induite par l'exercice au cours d'un suivi médian de 4,7 ans (intervalle: 0,3 à 19 ans), alors qu'aucun autre événement arythmique ne s'est produit.<sup>3</sup>Erreur ! Signet non défini.

**Ainsi, le traitement par bêtabloquant (de préférence le nadolol, à défaut le propranolol) semble suffisamment protecteur chez la majorité des patients ayant une TVC, en particulier les apparentés qui sont identifiés par dépistage en cascade et présentent un phénotype moins sévère. La**

**présence d'effets secondaires indésirables (rapportés chez environ un quart des patients ayant une TVC)<sup>3</sup>Erreur ! Signet non défini. doit être sérieusement prise en compte, car ils peuvent entraver l'observance du traitement et accroître le risque de décès qui peut être lié.**

### 3.2 Bloqueurs des canaux calciques

Le **vérapamil** associé aux bêtabloquants semble réduire l'arythmie ventriculaire induite par l'exercice dans de petites séries,<sup>19,68,69</sup> en particulier chez les patients atteints de TVC2, comme le montre le modèle de souris.<sup>70</sup> Ce traitement ne fait pas partie des recommandations thérapeutiques actuelles.

### 3.3 Bloqueurs des canaux sodiques

Le **flécaïnide**<sup>h</sup> (2 à 3 mg/kg/jour) en plus des bêtabloquants est recommandé chez les patients qui présentent un événement arythmique lorsqu'ils prennent des bêtabloquants (*recommandation de classe IIa*).<sup>15,65</sup> De plus, le flécaïnide doit être envisagé en association avec les bêtabloquants et chez les porteurs d'un défibrillateur implantable pour réduire le risque de chocs (*recommandation de classe IIa*).<sup>31</sup> L'ajout de flécaïnide est efficace lorsque les patients présentent des doublets ou une TV non soutenue pendant les tests d'effort sous bêtabloquants.<sup>71</sup>

Le flécaïnide semble avoir un effet de blocage direct de RyR2 dans un modèle de souris TVC,<sup>72</sup> bien que cela ait été contesté.<sup>73</sup> Son efficacité a été démontrée dans une étude portant sur 33 patients gravement atteints, chez lesquels le flécaïnide (1,5 à 4,5 mg par kg de poids corporel) a partiellement ou complètement supprimé les arythmies ventriculaires induites par l'exercice chez 76 % des patients.<sup>74</sup> Les événements arythmiques ont été évités au cours d'un suivi médian de 20 mois (extrêmes : 12-40), à l'exception d'un patient qui a reçu des chocs appropriés par son DAI après non-observance. Une efficacité similaire du flécaïnide a été observée dans une série de 12 patients avec TVC à génotype négatif<sup>75</sup> et 10 patients avec TVC insuffisamment contrôlés et porteurs de mutations CASQ2.<sup>76</sup> Chez 51 enfants traités par flécaïnide, huit (16 %) ont présenté un événement arythmique. Cependant, sept événements sont survenus à une dose sous-optimale et six étaient probablement liés à la non-observance.

---

<sup>h</sup> Le flécaïnide est indiqué en France dans :

- le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG ;
- la prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;
- la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

Une petite série de cas a rapporté des effets favorables sur la suppression des arythmies ventriculaires par le flécaïnide en monothérapie,<sup>77</sup> mais à l'heure actuelle, l'expérience est insuffisante et cette monothérapie ne peut être proposée que chez les patients intolérants au traitement par bêtabloquants.

### 3.4 Dénervation sympathique cardiaque gauche

La dénervation sympathique cardiaque gauche (DSCG), généralement par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée, peut être envisagée lorsque les arythmies ventriculaires ne peuvent pas être contrôlées par les médicaments (*recommandation de classe IIb*)<sup>30,31</sup>. Au cours de la DSCG, la moitié inférieure du ganglion stellaire gauche et des ganglions thoraciques T2 à T4 sont éliminés, inhibant ainsi en grande partie la libération de noradrénaline dans le cœur. Dans la plus grande série de DSCG dans la TVC, le taux cumulatif de survie sans événement à deux ans chez 63 patients sévèrement symptomatiques ayant subi une DSCG était de 81 %.<sup>16</sup> Les patients avec une DSCG incomplète étaient plus susceptibles de présenter des événements arythmiques majeurs. La qualité de vie des patients ayant une TVC qui ont subi une DSCG était bonne, malgré des effets secondaires mineurs rapportés par la majorité des patients.<sup>78,79</sup> La complication la plus fréquente est le syndrome de Claude Bernard Horner dont la fréquence a nettement diminué avec l'utilisation de la vidéothoroscopie et qui est dans l'ensemble très souvent réversible.<sup>80</sup>

La DSCG est assez peu utilisée, pour des raisons souvent liées au manque d'expérience des chirurgiens thoraciques. Du fait de son efficacité, lorsqu'elle est correctement réalisée, **sa place dans l'arsenal thérapeutique devrait être réhabilitée, avant d'envisager la mise en place d'un DAI.**

### 3.5 Modifications du mode de vie

**Il est conseillé à tous les patients atteints de TVC de limiter ou d'éviter les sports de compétition les exercices intenses (natation en particulier), et l'exposition à des environnements stressants** (*recommandation de classe I*).<sup>30,31</sup> Cependant, des recommandations très récentes indiquent que les athlètes dont le génotype est positif mais le phénotype négatif peuvent participer à tous les sports de compétition avec des mesures de précaution appropriées, y compris l'acquisition d'un défibrillateur externe automatique personnel et l'établissement d'un plan d'action d'urgence.<sup>81</sup> On peut cependant s'interroger sur la faisabilité de cette dernière mesure...

Il est important de noter que les patients doivent être complètement informés de l'importance de l'observance du traitement, car une part importante des arythmies ventriculaires récidivantes et des décès sont liées à un défaut d'observance.<sup>67,82</sup>

### 3.6 Réanimation

**L'adrénaline et les médicaments apparentés doivent à tout prix être évités en cas d'extrasystolie ventriculaire persistante**, en particulier chez tous les patients ayant une TV bidirectionnelle, **même en réanimation**, au risque de voir survenir des orages rythmiques pouvant durer pendant de nombreuses heures. Le cas échéant, le traitement optimal passe par l'utilisation d'opiacés et d'anesthésiques généraux, utiles de toute façon pour réduire la stimulation catécholergique. **Des doses très élevées de fentanyl peuvent se révéler nécessaires**, outre le nadolol, le flécaïnide. Dans des cas très exceptionnels d'orage rythmique réfractaire, une ECMO<sup>i</sup> peut s'avérer nécessaire.<sup>83</sup>

### 3.6 Indications du défibrillateur automatique implantable

L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiquée chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré pendant le traitement et chez les patients présentant des événements arythmiques ou une TV polymorphe ou bidirectionnelle malgré un traitement médical optimal, après échec d'une DSCG (*recommandation de classe 1*).<sup>30,31</sup>

Des publications ont souligné l'**effet proarythmique possible du DAI dans la TVC** en décrivant des patients chez lesquels des chocs appropriés ou inappropriés du DAI, et la libération qui s'en suit de catécholamines, ont déclenché des orages rythmiques ayant conduit au décès.<sup>84,85</sup> Deux études récentes ont démontré que **les chocs délivrés par le DAI pour mettre fin à une TV polymorphe étaient souvent infructueux, alors qu'ils étaient efficaces sur des FV**.<sup>16,82,86</sup>

Chez les patients atteints de TVC non diagnostiquée auparavant qui ont présenté un arrêt cardiaque inaugural, un DAI n'a pas été associé à une amélioration de la survie. Au lieu de cela, le DAI était associé à la fois à un taux élevé de chocs appropriés et inappropriés par le DAI ainsi qu'à d'autres complications liées au dispositif. De même, une étude internationale parue en 2019 montre même que **le DAI n'améliore pas la survie de patients implantés après un arrêt cardiaque récupéré**, le DAI ayant été implanté en prévention secondaire, avant que le diagnostic de TVC ait été fait. **L'adhésion stricte aux recommandations thérapeutiques sans DAI peut fournir une protection adéquate** chez ces patients **sans tous les inconvénients potentiels d'un DAI**.<sup>87</sup>

---

<sup>i</sup> Technique d'assistance circulatoire utilisée en urgence pour les grands chocs cardiogéniques. Elle dérive de la circulation extracorporelle utilisée pour les interventions dites « chirurgie à cœur ouvert ». Le sang désaturé du cœur droit est drainé vers l'oxygénateur, puis il est réinjecté par une pompe centrifuge dans la circulation artérielle.

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Chez 94 enfants avec TVC, des chocs appropriés et inappropriés sont survenus dans 46 % et 22 % des cas, respectivement.<sup>20</sup> Un orage rythmique est survenu dans 18 % des cas et des complications liées au DAI dans 23 %.

**Dans une méta-analyse** sur les dommages causés par le DAI chez les jeunes patients atteints de maladies cardiaques héréditaires, **les patients avec TVC avaient le taux annuel le plus élevé de chocs inappropriés (7,6 %) et d'autres complications liées au DAI (21,2 %).**<sup>88</sup>

Ainsi, chez les patients qui n'ont pas eu d'arrêt cardiaque récupéré, **l'implantation de DAI devrait être limitée aux patients ayant une TVC qui ne répond pas de manière satisfaisante à une stratégie thérapeutique agressive incluant les bêtabloquants, le flécaïnide et la DSCG.** Si un DAI est implanté, un traitement bêtabloquant associé, du flécaïnide et parfois une DSCG doivent être envisagés afin de réduire le risque de chocs, appropriés et inappropriés, par le DAI. **Une programmation minutieuse du DAI, c'est-à-dire avec une zone de FV avec un intervalle de détection de 240 battements par minute et (exceptionnellement) de longs intervalles de détection, est cruciale.**

**Les DAI ont souvent un effet très négatif sur la qualité de vie,** en particulier chez les jeunes patients. En effet, compte-tenu de la sensibilité des patients ayant une TVC aux catécholamines, **la douleur et la peur générées par chaque choc peuvent contribuer à initier un cercle vicieux** de TV récurrente et / ou de fibrillation ventriculaire, ce qui peut entraîner un orage rythmique avec répétition des chocs.

### 3.8 Perspectives thérapeutiques

Des essais sont actuellement menés chez l'animal avec des **thérapeutiques purement géniques** qui seront peut-être un jour disponibles.

Enfin quelques cas cliniques font état d'une **efficacité de l'ivabradine** chez des patients non répondeurs ou intolérants aux traitements usuels.<sup>89</sup> Cependant, cette molécule ne doit pas être considérée comme un traitement validé dans la TVC (elle n'est actuellement indiquée qu'en traitement symptomatique de l'angor stable chronique et de l'insuffisance cardiaque chronique).

### 3.9 Recommandations pendant la grossesse et l'accouchement

Comme dans d'autres canalopathies, le SQTl par exemple, **les arythmies seraient plus fréquentes au cours du deuxième semestre de la grossesse,**<sup>90</sup> secondairement à des changements physiologiques et à une augmentation de la sensibilité myocardique aux catécholamines pendant la grossesse.<sup>90,91,92</sup> **Les médicaments ne doivent pas être interrompus** tant que le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel. Les bêtabloquants peuvent être responsables de bradycardie fœtale et d'hypoglycémie mais

aussi d'un faible poids à la naissance. Il n'existe pas de donnée humaine concernant le flécaïnide.

**La télémétrie cardiaque est recommandée pendant le travail** chez les femmes atteintes de TVC car une arythmie peut survenir et évoluer d'une contraction ventriculaire prématurée isolée à des arythmies ventriculaires plus complexes et instables. **L'accouchement par césarienne avec télémétrie maternelle doit être envisagé** chez les femmes enceintes présentant des arythmies mal contrôlées ou des antécédents d'arrêt cardiaque.<sup>93</sup>

### 3.10 Dépistage familial

Lorsqu'une mutation pathogène (probable) est identifiée chez un patient index atteint de TVC, **un test génétique de tous les apparentés au premier degré est indiqué** (Figure 4).<sup>46</sup> Les tests génétiques sont recommandés à un jeune âge, généralement **à partir de l'âge 18 mois à 2 ans**, en raison de la fréquente précocité des manifestations de la TVC.<sup>46</sup> Parmi les apparentés porteurs de mutations RyR2 identifiés par dépistage en cascade, environ 50 % ont des arythmies ventriculaires induites par l'exercice.<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup> Les apparentés qui ne sont pas porteurs de la mutation familiale causant la TVC peuvent être exclus de l'évaluation cardiologique après une enquête clinique négative initiale.

Les apparentés au premier degré d'un proband sans mutation doivent être examinés cliniquement, en particulier avec des tests d'effort, un enregistrement Holter ou une épreuve pharmacologique (Figure 2). **Les enfants et les jeunes adultes doivent être suivis régulièrement, même si le dépistage clinique initial est normal.**

Lorsque l'un des apparentés est atteint et que la mutation pathogène est connue, on demande souvent s'il est possible de prévenir la transmission de cette maladie potentiellement mortelle pour la descendance. Il est alors indispensable de fournir les informations essentielles sur la **fécondation in vitro** et le **dépistage génétique pré-implantatoire de l'embryon**, car cette approche permet de favoriser le développement de l'embryon sans mutation, garantissant ainsi que la descendance n'aura pas la maladie présente dans la famille.<sup>94,95,96</sup>

On peut parfois être amené à faire un screening phénotypique chez des non porteurs pour réaliser une ségrégation en cas de variant d'interprétation difficile.

Cette démarche s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge spécialisée auprès des Centres de diagnostics prénataux. Les dossiers sont discutés auprès d'une commission multidisciplinaire qui retient ou non l'indication d'un diagnostic prénatal (DPN) ou d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI).

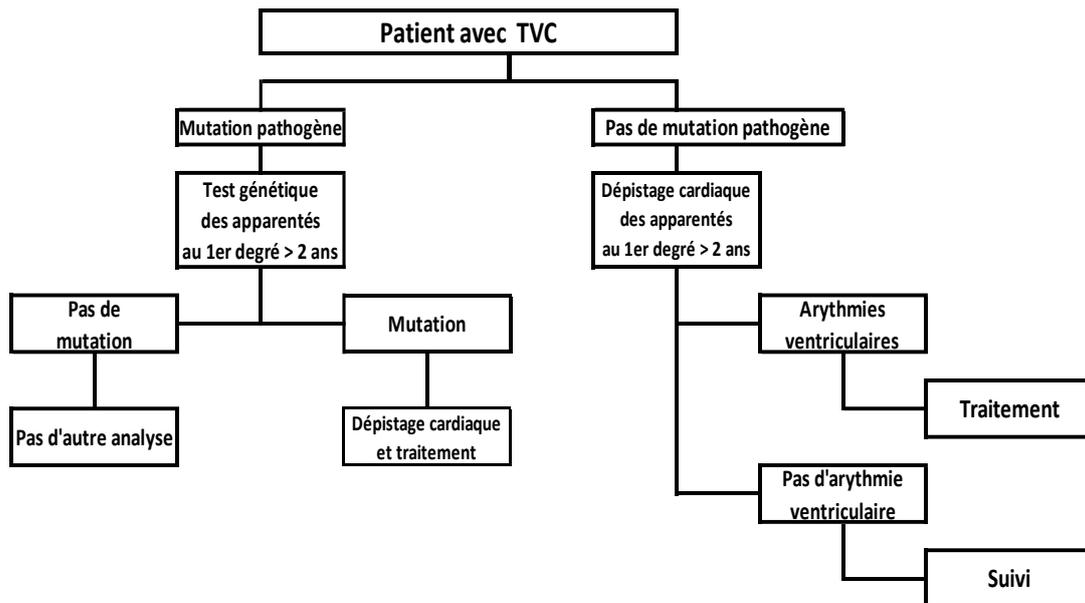


Figure 4 Dépistage familial dans la TVC

#### 4. En résumé

Des progrès importants ont été faits ces dernières années concernant le diagnostic et le traitement des patients porteurs de TVC. L'essentiel est d'en faire le diagnostic, c'est-à-dire d'**y penser chez des sujets jeunes devant des syncopes et des convulsions** dont les caractéristiques sont de survenir à l'effort ou lors d'une émotion intense.

L'ECG de repos est le plus souvent normal si ce n'est un certain degré de bradycardie sinusale. **C'est le tracé ECG à l'effort (ou le Holter avec effort) qui permettra le diagnostic.**

**Le traitement repose toujours en premier lieu sur le traitement bêtabloquant** (nadolol de préférence, propranolol sinon), avec une bonne observance thérapeutique, **sur l'abstention de tout effort violent et de toute compétition sportive (natation en particulier)..**

**Une recherche génétique chez le cas index et ses apparentés au premier degré est indispensable. Le traitement des sujets porteurs, même asymptomatiques, est hautement recommandé.**

Des progrès importants doivent être encore faits dans le domaine du diagnostic génétique et dans le domaine de la stratification du risque dans cette maladie qui reste la plus grave des canalopathies. **La prise en charge dans un centre de référence ou de compétence pour les maladies cardiaques héréditaires est très fortement recommandée.**<sup>17</sup>

## Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS

### Rédaction

Pr Antoine Leenhardt (PARIS, Hôpital Bichat, unité de Rythmologie, Centre de Référence Maladies Cardiaques Héritaires, cardiologue),

Pr Vincent Probst (NANTES, Centre de référence - Maladies rythmiques cardiaques, Hôpital Nord Guillaume et René Laënnec)

Pr Philippe Chevalier (LYON, Centre de référence national des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares)

### Groupe de lecture

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

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

### Annexe 2. Avis thérapeutique auprès d'un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares

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

Région	NOM, service	Adresse	Téléphone 1	Téléphone 2 Courriel
Île-de-France	Pr Philippe CHARRON Service de génétique médicale <i>(site coordinateur)</i>	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 47-83 boulevard de l'hôpital 75013 Paris	01 42 16 30 01	<a href="mailto:philippe.charron@aphp.fr">philippe.charron@aphp.fr</a>
	Pr Antoine LEENHARDT Unité de Rythmologie Centre de Référence Maladies Cardiaques Héritaires	GH Bichat - Claude Bernard CHU Paris Nord Val de Seine 46 rue Henri Huchard 75018 Paris	01 40 25 77 92	01 40 25 82 36 <a href="mailto:antoine.leenhardt@aphp.fr">antoine.leenhardt@aphp.fr</a>
	Pr Damien BONNET Service de Cardio-Pédiatrie	Hôpital Necker Enfants-malades 149 rue de Sèvres 75015 Paris	01 44 49 43 67	
	Pr Albert HAGEGE Service de Cardiologie	Hôpital européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc 75015 Paris	01 56 09 37 13	
	Dr Constance Beyler Service de Cardio-Pédiatrie	Hôpital Robert Debré Service de cardiologie 48 boulevard Sérurier 75019 PARIS	01 40 03 21 89	

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

<p><b>Pays de la Loire</b></p>	<p>Pr Vincent PROBST <i>(Site coordinateur)</i> Clinique cardiologique et des maladies vasculaires Centre de référence pour la prise en charge d'une maladie rythmique héréditaire de l'Ouest Institut thorax</p>	<p>CHU de Nantes Hôpital Nord Guillaume et René Laënnec Bd Jacques Monod Saint-Herblain 44093 NANTES CEDEX 1</p>	<p>02 40 16 57 14</p>	<p><a href="mailto:vincent.probst@chu-nantes.fr">vincent.probst@chu-nantes.fr</a></p>
<p><b>Nouvelle Aquitaine</b></p>	<p>Pr Frédéric SACHER Service de Cardiologie-électrophysiologie et stimulation cardiaque</p>	<p>CHU de Bordeaux Hôpital Haut-Lévêque Avenue de Magellan 33604 Pessac (Bordeaux)</p>	<p>05 57 65 63 56</p>	<p><a href="mailto:frederic.sacher@chu-bordeaux.fr">frederic.sacher@chu-bordeaux.fr</a></p>
<p><b>Rhône-Alpes Auvergne</b></p>	<p>Pr Philippe CHEVALIER <i>(Site coordinateur)</i> Service de Rythmologie</p>	<p>CHU de Lyon HCL GH Est Hôpital Louis Pradel 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex (Lyon)</p>	<p>04 72 35 76 89</p>	<p>04 72 35 75 65 <a href="mailto:philippe.chevalier@chu-lyon.fr">philippe.chevalier@chu-lyon.fr</a></p>

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

CENTRES DE COMPÉT ENCE			
Région	NOM, service	Adresse	Téléphone
<b>Bourgogne Franche Comté</b>	Pr Gabriel Laurent Service de Cardiologie	CHU Bocage 2 Bd Mal de Lattre de Tassigny 21033 Dijon	03 80 29 33 13
	Pr Jacques Mansourati Département de cardiologie	CHU de Brest Hôpital de la Cavale Blanche Bd Tanguy Prigent 29609 Brest Cedex	02 98 34 73 73
<b>Bretagne</b>	Pr Philippe Mabo Service de Cardiologie	CHU de Rennes - Pontchaillou 2 Rue Henri Le Guilloux 35000 Rennes	02 99 28 71 74
	Pr Dominique Babuty Service de Cardiologie	CHU Trousseau Avenue de la république 37044 Tours Cedex	02 47 47 46 50
<b>Centre Val de Loire</b>	Pr Dominique Babuty Service de Cardiologie	CHU Trousseau Avenue de la république 37044 Tours Cedex	02 47 47 46 50
<b>Grand Est</b>	Pr Nicolas Sadoul Service de Cardiologie	CHU de Nancy - Hôpital de Brabois Allée au Morvan 54500 Vandoeuvre des Nancy	03 83 15 49 29
	Dr Nicolas Lesaffre Service de Cardiologie	CHU de Reims 45 rue Cognacq-Jay 51092 Reims Cedex	03 26 78 90 03
	Pr Laurence Jesel-Morel Service de Cardiologie	CHRU de Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil 1 place de l'Hôpital 67091 Strasbourg	03 69 55 05 80

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

<b>Hauts de France</b>	Pr Jean Sylvain Hermida Service de Cardiologie	CHU d'Amiens - Hôpital Sud Avenue René Laennec 80054 Amiens Cedex 01	03 22 08 72 30 <a href="mailto:rythmologie@chu-amiens.fr">rythmologie@chu-amiens.fr</a>
	Pr Didier Klug Service de Cardiologie	CHU de Lille - Hôpital cardiologique Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 Lille Cedex	03 20 44 50 38
<b>Normandie</b>	Dr Gérard Service de Cardiologie	CHU de Caen - Hôpital Clemenceau Avenue Clemenceau 14033 Caen Cedex 9	02 31 27 25 69
	Pr Frédéric Anselme Service de Cardiologie	CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicole 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex	02 32 88 81 11
<b>Nouvelle Aquitaine</b>	Dr Al Arnaout	CH de La Rochelle - Rue du docteur Schweitzer 17019 La Rochelle Cedex 1	05 46 45 66 41
	Dr Maxime de Guillebon Service de Cardiologie	CH de Pau 4 boulevard Hauterive, BP1156 64046 Pau Université Cedex	05 59 92 48 83
	Dr Rodolphe Garcia Service de Cardiologie	CHU de Poitiers 2 rue de la Milétrie, CS 90577 86000 Poitiers	05 49 44 37 29

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

<b>Occitanie</b>	Pr Jean Luc Pasquié Service de Cardiologie	CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud-de-Villeneuve 371 avenue Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	04 67 33 61 87
	Pr Patrick Messner Service de Cardiologie	CHU de Nîmes - Caremeau Place du Professeur Robert Debré 30900 Nîmes	04 66 68 31 15
	Pr Philippe Maury Service de Cardiologie	CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil 1 avenue du Pr Jean Poulhès TSA 50032 31059 Toulouse Cedex 9	05 61 32 33 16
<b>Pays de la Loire</b>	Dr Dupuis Service de Cardiologie	CHU d'Angers 4 rue Larrey 49 933 Angers	02 41 35 45 47
<b>Provence- Alpes-Côte d'azur</b>	Pr Jean Claude Deharo Service de Cardiologie	Assistance publique - hôpitaux de Marseille – Hôpital de la Timone – adultes 264 rue Saint-Pierre 13385 Marseille 5 Cedex 05	04 91 38 60 93
	Dr Théodore Service de Cardiologie	Hôpital Pasteur BP 1069 06002 Nice Cedex	04 92 03 77 33

## PNDS - Tachycardies ventriculaires catécholergiques

<b>Rhône-Alpes- Auvergne</b>	Pr Romain Eschalié Service de Cardiologie	CHU de Clermont Ferrand-Hôpital Gabriel Montpied Rue Montalembert, BP 69 63003 Clermont-Ferrand cedex 1	04 73 75 14 12
	Dr Pascal Defaye Service de Cardiologie	CHU de Grenoble-Alpes CS 217 38043 Grenoble Cedex 9	04 76 76 54 37
	Pr Antoine Da Costa Service de Cardiologie	CHU de St-Etienne - Hôpital Nord Rue Albert Raymond 42055 Saint Etienne Cedex 2	04 77 82 86 79
<b>DOM-TOM</b>	Dr Larifla Service de Cardiologie	CHU Pointe à Pitre Route de Chauvel - BP 465 97159 Pointe à Pitre - Guadeloupe	05 90 89 14 20
	Dr Olivier Geoffroy Service de Cardiologie	CHR de la Réunion - Groupe hospitalier Sud Réunion BP 350 97448 Saint-Pierre de la Réunion	02 62 35 91 53
<b>AMRYC</b> Association des Maladies Héritaires du Rythme Cardiaque		85 avenue de Ségur 75015 Paris	06 15 17 16 38 contact@amryc.org <a href="https://amryc.org/">https://amryc.org/</a>

## Annexe 3 - Liens et outils utiles

Site internet de la Filière Cardiogen : <https://www.filiere-cardiogen.fr>



Pour plus d'informations

 Coordination Pr Philippe Charron  
CHU Pitié-Salpêtrière  
47-83 boulevard de l'hôpital  
75013 PARIS

 01 42 16 12 88  
 [contact@filiere-cardiogen.fr](mailto:contact@filiere-cardiogen.fr)  
 [www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr)

- Il comporte diverses informations ou documents, dont les coordonnées des centres experts en France.
- Le Centre National de Ressources Psychologiques : on peut contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation au 01 42 16 13 62 ou par mail à [psychologues@filiere-cardiogen.fr](mailto:psychologues@filiere-cardiogen.fr)
- Association de patients :  
Association des Maladies Héritaires du Rythme Cardiaque – AMRYC  
85 avenue de Ségur 75015 Paris  
<https://amryc.org/>  
Email : [contact@amryc.org](mailto:contact@amryc.org)

## Annexe 4 – 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*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Références

- <sup>1</sup> **Leenhardt A**, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2012** Oct;5(5):1044–52.
- <sup>2</sup> **Denjoy I**, Maltret A, Lieve KV, van der Werf C, Leenhardt A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Dans : *Clinical cardiogenetics* (Third edition 2020), chap. 15, p 247. Baars, H.F., Doevendans, P.A.F.M., Houweling, A.C., van Tintelen, J.P. (Eds.), Springer Nature Switzerland AG **2020**.
- <sup>3</sup> **van der Werf C**, Nederend I, Hofman N, van Geloven N, Ebink C, Frohn-Mulder IME, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2012** Aug 1;5(4):748–56.
- <sup>4</sup> **Liu N**, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis.* **2008** Aug;51(1):23–30.
- <sup>5</sup> **Wilders R**. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. *ISRN Cardiol.* 2012;2012:846171. doi: 10.5402/2012/846171. Epub **2012** Dec 5. PMID: 23304551; PMCID: PMC3529486.
- <sup>6</sup> **Tester DJ**, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* **2012** Jun;87(6):524–39.
- <sup>7</sup> **Berg K**. Multifocal ventricular extrasystoles with Adams-Stokes syndrome in children. *Am Heart J.* **1960**;60(6):965–70.
- <sup>8</sup> **Reid DS**, Tynan M, Braidwood L, Fitzgerald GR. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J.* **1975** Mar;37(3):339–44.
- <sup>9</sup> **Coumel P**, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adam-Stokes in children: report of four cases. *Br Heart J.* **1978**;40 (supplement):28–37.
- <sup>10</sup> **Leenhardt A**, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation.* **1995** Mar 1;91(5):1512–9.
- <sup>11</sup> **Wehrens XH**. The molecular basis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: what are the different hypotheses regarding mechanisms? *Heart Rhythm.* **2007** Jun;4(6):794-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.12.016. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17556207; PMCID: PMC3046465.
- <sup>12</sup> **Cerrone M**, Napolitano C & Priori SG Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a paradigm to understand mechanisms of arrhythmias associated to impaired Ca<sup>2+</sup> regulation. *Heart Rhythm.* **2009**; 6: 1652–9. [PubMed: 19879546]
- <sup>13</sup> **Park SJ**, Zhang D, Qi Y, Li Y, Lee KY, Bezzerides VJ, Yang P, Xia S, Kim SL, Liu X, Lu F, Pasqualini FS, Campbell PH, Geva J, Roberts AE, Kleber AG, Abrams DJ, Pu WT, Parker KK. Insights Into the Pathogenesis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia From Engineered Human Heart Tissue. *Circulation.* **2019** Jul 30;140(5):390-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039711. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31311300; PMCID: PMC6750809.
- <sup>14</sup> **Willis BC**, Pandit SV, Ponce-Balbuena D, Zarzoso M, Guerrero-Serna G, Limbu B, Deo M, Camors E, Ramirez RJ, Mironov S, Herron TJ, Valdivia HH, Jalife J. Constitutive Intracellular Na<sup>+</sup> Excess in Purkinje Cells Promotes Arrhythmogenesis at Lower Levels of Stress Than Ventricular

Myocytes From Mice With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. **2016** Jun 14;133(24):2348-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021936. Epub 2016 May 11. PMID: 27169737; PMCID: PMC4902321.

<sup>15</sup> **Hayashi** M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. **2009** (May 12);119(18):2426–34.

<sup>16</sup> **De Ferrari** GM, Dusi V, Spazzolini C, Bos JM, Abrams DJ, Berul CI, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation*. **2015** Jun 23;131(25):2185–93. [PubMed: 26019152]

<sup>17</sup> **Leenhardt** A, Denjoy I, Messali A, Coquard C, Algalarrondo V, Dejode P, Extramiana F. Tachycardies ventriculaires catécholergiques. *Cardiologie et Maladies Vasculaires Elsevier Masson* **2020** :284-5.

<sup>18</sup> **Priori** SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. **2001** Jan 16;103(2):196–200.

<sup>19</sup> **Lahat** H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet*. **2001** Dec;69(6):1378–84.

<sup>20</sup> **Roston** TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: An Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2015** Jun;8(3):633-42. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002217. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25713214; PMCID: PMC4472494.

<sup>21</sup> **Arnestad** M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Wang DW, Rhodes TE, George AL Jr, Schwartz PJ. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. **2007** Jan 23;115(3):361-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658021. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210839.

<sup>22</sup> **Tester** DJ, Wong LCH, Chanana P, Jaye A, Evans JM, FitzPatrick DR, Evans MJ, Fleming P, Jeffrey I, Cohen MC, Tfelt-Hansen J, Simpson MA, Behr ER, Ackerman MJ. Cardiac Genetic Predisposition in Sudden Infant Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. **2018** Mar 20;71(11):1217-1227. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.030. PMID: 29544605.

<sup>23</sup> **Tester** DJ, Dura M, Carturan E, Reiken S, Wronska A, Marks AR, Ackerman MJ. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm*. **2007** Jun;4(6):733-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.02.026. Epub 2007 Mar 3. PMID: 17556193; PMCID: PMC3332548.

<sup>24</sup> **Schwartz** PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, Wilde AAM. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers*. **2020** Jul 16;6(1):58. doi: 10.1038/s41572-020-0188-7. PMID: 32678103; PMCID: PMC7935690.

<sup>25</sup> **Sy** RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. **2011** Jun;8(6):864–71.

<sup>26</sup> **Sumitomo** N. Are there juvenile and adult types in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia? *Heart Rhythm*. **2011** Jun;8(6):872–3.

- <sup>27</sup> **Priori** SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. **2002** Jul 2;106(1):69–74.
- <sup>28</sup> **Kozlovski** J, Ingles J, Connell V, Hunt L, McGaughran J, Turner C, et al. Delay to diagnosis amongst patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol*. **2014** Oct 20;176(3):1402–4.
- <sup>29</sup> **Hazle** MA, Shellhaas RA, Bradley DJ, Dick M, Lapage MJ. Arrhythmogenic channelopathy syndromes presenting as refractory epilepsy. *Pediatr Neurol*. **2013** Aug;49(2):134–7.
- <sup>30</sup> **Priori** SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. **2013** Dec;10(12):1932–63.
- <sup>31</sup> **Priori** SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. **2015** Nov 1;36(41):2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
- <sup>32</sup> **van der Werf** C, Wilde AAM. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: from bench to bedside. *Heart Br Card Soc*. **2013** Apr;99(7):497–504.
- <sup>33</sup> **Lawrenz** W, Krogmann ON, Wiecek M. Complex atrial arrhythmias as first manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: an unusual course in a patient with a new mutation in ryanodine receptor type 2 gene. *Cardiol Young*. **2014** Aug;24(4):741–4.
- <sup>34</sup> **Faggioni** M, van der Werf C, Knollmann BC. Sinus node dysfunction in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: risk factor and potential therapeutic target? *Trends Cardiovasc Med*. **2014** Oct;24(7):273–8.
- <sup>35</sup> **Lieve** KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I, Noguer F, Mancini GMS, Guo W, Wang R, van den Heuvel F, Frohn-Mulder IME, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. **2019**;16: 220–8.
- <sup>36</sup> **Blich** M, Marai I, Suleiman M, Lorber A, Gepstein L, Boulous M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*. **2015** Mar;38(3):398–402.
- <sup>37</sup> **Faggioni** M, Hwang HS, van der Werf C, Nederend I, Kannankeril PJ, Wilde AAM, et al. Accelerated sinus rhythm prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and in patients. *Circ Res*. **2013** Feb 15;112(4):689–97.
- <sup>38</sup> **Marjamaa** A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. **2012** Feb;23(2):194–9.
- <sup>39</sup> **Tiso** N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. **2001** Feb 1;10(3):189–94.

- <sup>40</sup> **Ohno S**, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, et al. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace*. **2014** Nov;16(11):1646–54.
- <sup>41</sup> **Bhuiyan ZA**, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MTE, Wiesfeld ACP, Alders M, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation*. **2007** Oct 2;116(14):1569–76.
- <sup>42</sup> **Sy RW**, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. **2011** Nov 15;124(20):2187–94.
- <sup>43</sup> **Horner JM**, Ackerman MJ. Ventricular ectopy during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. **2008** Dec;5(12):1690–4.
- <sup>44</sup> **Kimura H**, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding W-G, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet*. **2012** Jun;5(3):344–53.
- <sup>45</sup> **Christina G**, Peter J, Bernhard S, Gerhard P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia complicated by dilated cardiomyopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. **2020** Nov 5;4(6):1-6. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa299. PMID: 33447728; PMCID: PMC7793240.
- <sup>46</sup> **Ackerman MJ**, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the *Heart Rhythm Society* (HRS) and the European *Heart Rhythm Association* (EHRA). *Heart Rhythm*. **2011** Aug;8(8):1308–39.
- <sup>47</sup> **Paech C**, Gebauer RA, Karstedt J, Marschall C, Bollmann A, Husser D. Ryanodine receptor mutations presenting as idiopathic ventricular fibrillation: a report on two novel familial compound mutations, c.6224T>C and c.13781A>G, with the clinical presentation of idiopathic ventricular fibrillation. *Pediatr Cardiol*. **2014** Dec;35(8):1437–41.
- <sup>48</sup> **Medeiros-Domingo A**, Bhuiyan ZA, Tester DJ, Hofman N, Bikker H, van Tintelen JP, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol*. **2009** Nov 24;54(22):2065–74.
- <sup>49</sup> **Bai R**, Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2009** Feb;2(1):6–15.
- <sup>50</sup> **Jabbari J**, Jabbari R, Nielsen MW, Holst AG, Nielsen JB, Haunsø S, et al. New exome data question the pathogenicity of genetic variants previously associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Cardiovasc Genet*. **2013** Oct;6(5):481–9.
- <sup>51</sup> **Wangüemert F**, Bosch Calero C, Pérez C, Campuzano O, Beltran-Alvarez P, Scornik FS, et al. Clinical and molecular characterization of a cardiac ryanodine receptor founder mutation causing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. **2015** Jul;12(7):1636–43.
- <sup>52</sup> **Kapplinger JD**, Pundi KN, Larson NB, Callis TE, Tester DJ, Bikker H, et al. Yield of the RYR2 Genetic Test in Suspected Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Implications for Test Interpretation. *Circ Genomic Precis Med*. **2018** Feb;11(2):e001424.
- <sup>53</sup> **Roux-Buisson N**, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Genet*. **2012** Jun 15;21(12):2759–67.

- <sup>54</sup> **Rooryck** C, Kyndt F, Bozon D, Roux-Buisson N, Sacher F, Probst V, et al. New Family With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Linked to the Triadin Gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. **2015** Oct;26(10):1146–50.
- <sup>55</sup> **Nyegaard** M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet*. **2012** Oct 5;91(4):703–12.
- <sup>56</sup> **Gomez-Hurtado** N, Boczek NJ, Kryshtal DO, Johnson CN, Sun J, Nitu FR, Cornea RL, Chazin WJ, Calvert ML, Tester DJ, Ackerman MJ, Knollmann BC. Novel CPVT-Associated Calmodulin Mutation in CALM3 (CALM3-A103V) Activates Arrhythmogenic Ca Waves and Sparks. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2016** Aug;9(8):10.1161/CIRCEP.116.004161 e004161. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004161. PMID: 27516456; PMCID: PMC4988333.
- <sup>57</sup> **Bhuiyan** ZA, Hamdan MA, Shamsi ETA, Postma AV, Mannens MMAM, Wilde AAM, et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. *J Cardiovasc Electrophysiol*. **2007** Sep;18(10):1060–6.
- <sup>58</sup> **Swan** H, Amarouch MY, Leinonen J, Marjamaa A, Kucera JP, Laitinen-Forsblom PJ, et al. Gain-of-function mutation of the SCN5A gene causes exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias. *Circ Cardiovasc Genet*. **2014** Dec;7(6):771–81.
- <sup>59</sup> **Laurent** G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RFJ, Faivre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol*. **2012** Jul 10;60(2):144–56.
- <sup>60</sup> **Ghovanloo** MR, Atallah J, Escudero CA, Ruben PC. Biophysical Characterization of a Novel SCN5A Mutation Associated With an Atypical Phenotype of Atrial and Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. *Front Physiol*. **2020** Dec 22;11:610436. doi: 10.3389/fphys.2020.610436. PMID: 33414724; PMCID: PMC7783455.
- <sup>61</sup> **Shauer** A, Shor O, Wei J, Elitzur Y, Kucherenko N, Wang R, Chen SRW, Einav Y, Luria D. Novel RyR2 Mutation (G3118R) Is Associated With Autosomal Recessive Ventricular Fibrillation and Sudden Death: Clinical, Functional, and Computational Analysis. *J Am Heart Assoc*. **2021** Mar 16;10(6):e017128. doi: 10.1161/JAHA.120.017128. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33686871.
- <sup>62</sup> **Tester** DJ, Ackerman JP, Giudicessi JR, Ackerman NC, Cerrone M, Delmar M, Ackerman MJ. Plakophilin-2 Truncation Variants in Patients Clinically Diagnosed With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Decedents With Exercise-Associated Autopsy Negative Sudden Unexplained Death in the Young. *JACC Clin Electrophysiol*. **2019** Jan;5(1):120–127. doi: 10.1016/j.jacep.2018.09.010. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30678776; PMCID: PMC6394846.
- <sup>63</sup> **Cerrone** M, Montnach J, Lin X, Zhao YT, Zhang M, Agullo-Pascual E, Leo-Macias A, Alvarado FJ, Dolgalev I, Karathanos TV, Malkani K, Van Opbergen CJM, van Bavel JJA, Yang HQ, Vasquez C, Tester D, Fowler S, Liang F, Rothenberg E, Heguy A, Morley GE, Coetzee WA, Trayanova NA, Ackerman MJ, van Veen TAB, Valdivia HH, Delmar M. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun*. **2017** Jul 24;8(1):106. doi: 10.1038/s41467-017-00127-0. PMID: 28740174; PMCID: PMC5524637.
- <sup>64</sup> **Lieve** KVV, Dusi V, van der Werf C, Bos JM, Lane CM, Stokke MK, Roston TM, Djupsjöbacka A, Wada Y, Denjoy I, Bundgaard H, Noguer FRI, Semsarian C, Robyns T, Hofman N, Tanck MW, van den Berg MP, Kammeraad JAE, Krahn AD, Clur SB, Sacher F, Till J, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Probst V, Leenhardt A, Horie M, Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate recovery after exercise is associated with arrhythmic events in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm*

---

*Electrophysiol.* **2020**; 13(3):e007471. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32063070.

<sup>65</sup> **Leren IS**, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with  $\beta$ 1-selective  $\beta$ -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* **2016** Feb;13(2):433-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.029. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26432584.

<sup>66</sup> **Peltenburg PJ**, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, Denjoy I, Sorensen KB, Ohno S, Roses-Noguer F, Aiba T, Maltret A, LaPage MJ, Atallah J, Giudicessi JR, Clur SB, Blom NA, Tanck M, Extramiana F, Kato K, Barc J, Borggreffe M, Behr ER, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Zorio E, Swan H, Kammeraad JAE, Krahn AD, Davis A, Sacher F, Schwartz PJ, Roberts JD, Skinner JR, van den Berg MP, Kannankeril PJ, Drago F, Robyns T, Haugaa KH, Tavacova T, Semsarian C, Till J, Probst V, Brugada R, Shimizu W, Horie M, Leenhardt A, Ackerman MJ, Sanatani S, van der Werf C, Wilde AAM. An International Multi-Center Cohort Study on  $\beta$ -blockers for the Treatment of Symptomatic Children with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation.* **2021** Dec 7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056018. Epub ahead of print. PMID: 34874747.

<sup>67</sup> **van der Werf C**, Zwinderman AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace.* **2012** Feb;14(2):175-83.

<sup>68</sup> **Swan H**, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2005** Feb;16(2):162-6.

<sup>69</sup> **Rosso R**, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* **2007** Sep;4(9):1149-54.

<sup>70</sup> **Katz G**, Khoury A, Kurtzwalld E, Hochhauser E, Porat E, Shainberg A, et al. Optimizing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia therapy in calsequestrin-mutant mice. *Heart Rhythm.* **2010** Nov;7(11):1676-82.

<sup>71</sup> **Kannankeril PJ**, Moore JP, Cerrone M, Priori SG, Kertesz NJ, Ro PS, et al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* **2017** Jul 1;2(7):759-66.

<sup>72</sup> **Watanabe H**, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* **2009** Apr;15(4):380-3.

<sup>73</sup> **Bannister ML**, Thomas NL, Sikkell MB, Mukherjee S, Maxwell C, MacLeod KT, et al. The mechanism of flecainide action in CPVT does not involve a direct effect on RyR2. *Circ Res.* **2015** Apr 10;116(8):1324-35.

<sup>74</sup> **van der Werf C**, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* **2011** May 31;57(22):2244-54.

<sup>75</sup> **Watanabe H**, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, et al. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* **2013** Apr;10(4):542-7.

- <sup>76</sup> **Khoury** A, Marai I, Suleiman M, Blich M, Lorber A, Gepstein L, et al. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. **2013** Nov;10(11):1671–5.
- <sup>77</sup> **Padfield** GJ, AlAhmari L, Lieve KV, AlAhmari T, Roston TM, Wilde AA, Krahn AD, Sanatani S. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of  $\beta$ -blockade. *Heart Rhythm*. **2016** Feb;13(2):609-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.027. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416620.
- <sup>78</sup> **Waddell-Smith** KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2015** Oct;8(5):1151–8.
- <sup>79</sup> **Antiel** RM, Bos JM, Joyce DD, Owen HJ, Roskos PL, Moir C, Ackerman MJ. Quality of life after videoscopic left cardiac sympathetic denervation in patients with potentially life-threatening cardiac channelopathies/cardiomyopathies. *Heart Rhythm*. **2016** Jan;13(1):62-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.001. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341607.
- <sup>80</sup> **Odero** A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart Rhythm*. **2010** Aug;7(8):1161-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.046. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20541038.
- <sup>81</sup> **Ackerman** MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. **2015** Dec 1;66(21):2424-2428. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.042. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26542662.
- <sup>82</sup> **Miyake** CY, Webster G, Czosek RJ, Kantoch MJ, Dubin AM, Avasarala K, Atallah J. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2013** Jun;6(3):579-87. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000170. Epub 2013 May 11. PMID: 23667268.
- <sup>83</sup> **Bellamy** D, Nuthall G, Dalziel S, Skinner JR. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: The cardiac arrest where epinephrine is contraindicated. *Pediatr Crit Care Med*. **2019**;20:262–8.
- <sup>84</sup> **Pizzale** S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. **2008** Dec;19(12):1319–21.
- <sup>85</sup> **Mohamed** U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. **2006** Dec;3(12):1486–9.
- <sup>86</sup> **Roses-Noguer** F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. **2014** Jan;11(1):58–66.
- <sup>87</sup> **van der Werf** C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggreffe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J*. **2019**; 40:2953-61.

- <sup>88</sup> **Olde Nordkamp** LRA, Postema PG, Knops RE, van Dijk N, Limpens J, Wilde AAM, de Groot JR. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. **2016** Feb;13(2):443-54. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26385533.
- <sup>89</sup> **Vaksmann** G, Klug D. Efficacy of ivabradine to control ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* **2018**;41:1378–80
- <sup>90</sup> **Silversides** CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol*. **2006** Apr 15;97(8):1206–12.
- <sup>91</sup> **Ekholm** EM, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 1994 Aug;4(4):161–5.
- <sup>92</sup> Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J*. **1995** Oct;130(4):871–6.
- <sup>93</sup> **Vogl** SE, Worda C, Egarter C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, Husslein P. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG*. **2006** Apr;113(4):441-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00865.x. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16489937.
- <sup>94</sup> **Dahdouh** EM, Balayla J, Audibert F; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chong K, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Okun N, Pastuck M, Vallée-Pouliot K. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obstet Gynaecol Can*. **2015** May;37(5):451-63. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30261-9. PMID: 26168107.
- <sup>95</sup> **Treff** NR, Zimmerman RS. Advances in Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disease and Aneuploidy. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. **2017** Aug 31;18:189-200. doi: 10.1146/annurev-genom-091416-035508. Epub 2017 May 12. PMID: 28498723.
- <sup>96</sup> **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.