

CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES

La dysplasie arythmogène du ventricule droit



Description clinique de la pathologie

La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) est une cardiomyopathie évolutive (maladie du muscle cardiaque). Cette pathologie est caractérisée par le remplacement progressif des cellules musculaires cardiaques (cardiomyocytes) par du tissu fibro-adipeux, c'est-à-dire par de la graisse et du tissu fibreux. Ces infiltrations conduisent à une instabilité de l'activité électrique cardiaque.

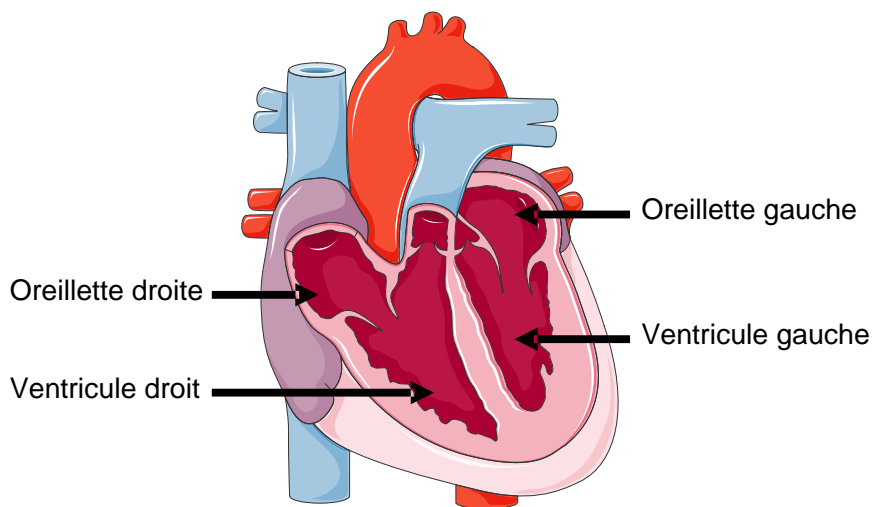
La dysplasie touche initialement le ventricule droit (VD) mais peut ensuite atteindre le ventricule gauche.

La DAVD est une maladie grave car elle peut être responsable d'arrêt cardiaque par arythmie ventriculaire (le plus souvent liée à l'effort) et d'insuffisance cardiaque grave pouvant parfois nécessiter en dernier recours une transplantation cardiaque

C'est une maladie évolutive en 3 phases :

- o la 1^{ère} phase est silencieuse sur le plan cardiaque : au début de la maladie, les personnes n'ont pas de symptôme et le bilan cardiaque est normal
- o la 2^{ème} phase correspond à l'apparition de la maladie (présence d'anomalies au bilan cardiaque), mais sans symptôme ressenti par les patients
- o la 3^{ème} phase correspond à l'apparition des symptômes et des complications.

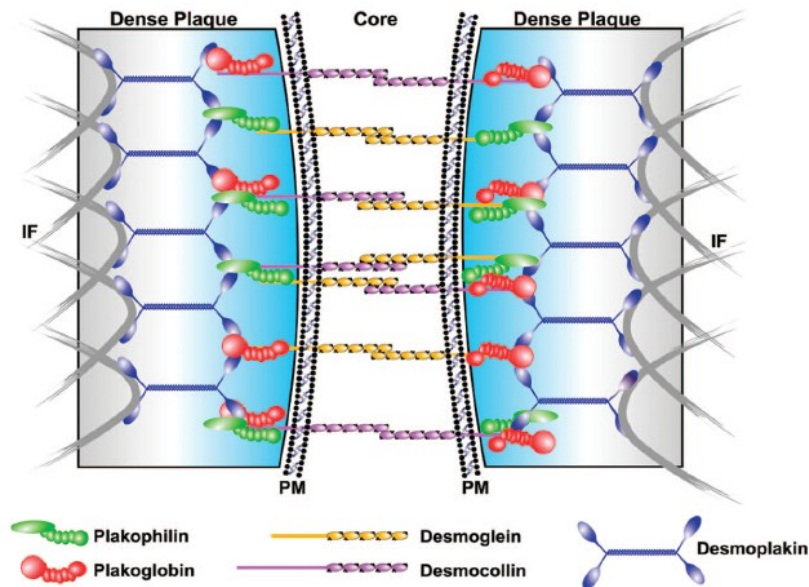
L'évolution de la pathologie est variable d'un individu à l'autre. Certains patients peuvent rester totalement asymptomatiques ou ne présenter que des symptômes mineurs.



Le mécanisme à l'origine de la DAVD semblerait être une atteinte des jonctions entre les cellules au niveau du muscle cardiaque (les desmosomes) liées à la présence de mutations dans les gènes responsables de la synthèse des protéines des desmosomes.

L'intégrité des desmosomes est nécessaire pour le bon fonctionnement de l'activité électrique cardiaque. Les mutations diminuent le nombre de protéines fonctionnelles, ce qui conduit à une rupture des jonctions entre les cellules. Ce mécanisme est favorisé par une activité physique intense. L'influx électrique est alors fortement perturbé, ce qui explique les

anomalies de l'électrocardiogramme et les troubles du rythme. Les cellules cardiaques vont alors mourir et être remplacées progressivement par du tissu fibro-adipeux.



Représentation schématique des composants des jonctions entre les cellules : les desmosomes

Epidémiologie

La fréquence de la DAVD dans la population générale est estimée entre 1/1000 et 1/5000. Cette prévalence est difficile à évaluer, et pourrait être sous-estimée du fait du caractère asymptomatique d'un certain nombre de DAVD.

Elle touche principalement les hommes et le sujet jeune. Le ratio homme/femme est de 3/1.

Les arythmies sont favorisées par une activité sportive intense.

Cette pathologie est fréquemment retrouvée chez le sportif de haut niveau ayant fait une mort subite.

Les symptômes

Les symptômes apparaissent dans **80% des cas avant l'âge de 40 ans**. Au début de la maladie, les sujets atteints n'ont pas de symptômes (asymptomatiques).

Puis ils peuvent ressentir des symptômes en rapport avec la survenue d'arythmies cardiaques : sensation d'emballement du cœur (**palpitations**), malaise avec ou sans perte de connaissance (**syncope**), voire être victime d'emblée d'un arrêt cardiaque (**mort subite**).

Quand la maladie évolue, ils peuvent aussi ressentir des symptômes en rapport avec l'insuffisance cardiaque : **essoufflement à l'effort** voire au repos (dyspnée), **fatigue inhabituelle**, apparition **d'œdème dans les jambes**.

Le diagnostic clinique

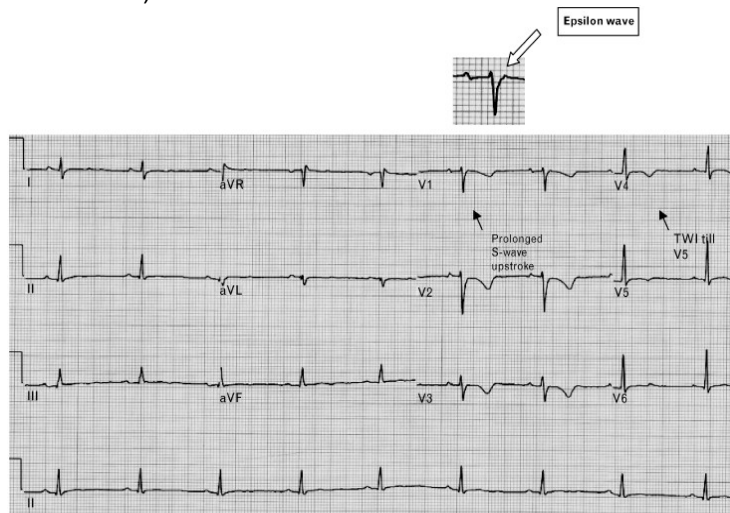
Il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour le diagnostic de la DAVD. Actuellement, un diagnostic est établi sur un ensemble de critères combinés, établis par le groupe de travail sur les maladies myocardiques et péricardiques de la société européenne de cardiologie et par le conseil scientifique sur les cardiomyopathies de la société et de la fédération internationales de Cardiologie. Le diagnostic repose donc sur l'association de critères cliniques, électriques et morphologiques. Il est donc nécessaire de réaliser plusieurs examens complémentaires.

Le bilan cardiaque a un double objectif :

- rechercher des anomalies électriques cardiaques favorisant la survenue d'arythmies ventriculaires,
- préciser l'extension de la maladie au niveau de l'architecture du muscle cardiaque

Le bilan « électrique » :

- **un électrocardiogramme de repos (ECG)** permet l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque au repos: il peut être normal au début de la maladie puis il met en évidence progressivement des anomalies de transmission des impulsions électriques à l'intérieur des ventricules.
- **un ECG haute amplification** permet de repérer des anomalies de transmission de l'impulsion électrique quand l'ECG de repos est normal (recherche de « potentiels tardifs »).



- **un électrocardiogramme d'effort (test d'effort)** permet de dépister des emballements anormaux du cœur à l'effort (arythmies cardiaques d'effort).

- un **holter-ECG sur 24 heures** permet de dépister sur 24 heures des arythmies cardiaques parfois non ressenties.

Le bilan « morphologique » :

- une **Echocardiographie Trans-Thoracique (ETT)** recherche des anomalies du ventricule droit (défaut de contraction d'une ou plusieurs parois, dilatation de la cavité, déformation localisée), et une extension des anomalies au ventricule gauche ; au début de la maladie, l'ETT est normale mais ne doit pas éliminer le diagnostic.
- une **IRM cardiaque** peut être demandée quand on suspecte le diagnostic de DAVD et que l'échocardiographie est normale ou montre des anomalies minimales ; elle recherche les mêmes anomalies que l'ETT.
- plus rarement, une **angiographie du ventricule droit** peut être demandée ; il s'agit d'un examen invasif car le cardiologue doit acheminer par la veine fémorale droite un petit cathéter jusqu'à l'intérieur du ventricule droit pour y injecter un produit de contraste qui va remplir le ventricule droit et montrer, sous radioscopie, les zones anormalement distendues ou déformées.
- **La Tomoscintigraphie des cavités cardiaques (GBP SPECT)** : Il s'agit d'un examen qui consiste en l'injection par voie veineuse de sérum albumine marqué au ^{99m}Tc. La radioactivité dans les cavités cardiaques est ensuite enregistrée, permettant une reconstruction tridimensionnelle (mode tomographique), et ainsi la mesure des volumes du ventricule gauche et du ventricule droit, ainsi que les fractions d'éjection. Outre les anomalies morphologiques et fonctionnelles retrouvées classiquement dans la DAVD, la gamma-angiocardigraphie (GAC) en mode tomographique permet de mettre en évidence des retards de contraction (déphasages) locaux ou régionaux au sein du VD.

L'origine génétique de la DAVD

La DAVD est une maladie génétique. Il existe une histoire familiale dans 30 à 50% des cas. La pathologie se transmet selon un mode autosomique dominant. Ce qui signifie que le gène muté se transmet à la descendance avec un risque sur 2 à chaque enfant. Le risque est identique pour les garçons et les filles.

La pénétrance de la maladie est incomplète ce qui signifie que 2 patients de la même famille avec la même mutation génétique n'auront pas systématiquement la même atteinte, ni le même risque de faire une mort subite.

Une forme autosomique récessive de la pathologie a également été décrite. Les patients atteints ont, dans ce cas, hérité une mutation de chacun de leur parent. Le risque, pour les parents d'un enfant atteint, de transmettre à nouveau la maladie est de 25%. Cette forme

récessive, appelée « maladie de Naxos » associe la DAVD à des signes cutanés (hyperkératose) et à des cheveux crépus.

Les gènes impliqués dans cette pathologie sont majoritairement à l'origine de protéines ayant un rôle dans la jonction entre les cellules (les desmosomes). Les gènes principaux impliqués dans les formes dominantes sont :

- plakophilin 2 (PKP2) : 25-40% des cas
- desmoglein 2 (DSG2) : 5-10% des cas
- desmoplakin (DSP) : 2-12% des cas
- desmocollin 2 (DSC2) : 2-7% des cas

Le diagnostic moléculaire ou test génétique

Ce type de diagnostic consiste en une prise de sang suivie d'une extraction de l'ADN. L'ADN va ensuite permettre de rechercher une anomalie génétique. Le test est d'abord réalisé chez le cas index de la famille, si une mutation est identifiée, elle sera ensuite recherchée chez les autres membres atteints de la famille. La réalisation de ce test peut prendre plusieurs mois.

L'identification d'une mutation ne permet pas à ce jour de préciser le risque évolutif de la maladie, cependant il permet de dépister précocement les apparentés d'un individu malade.

Les traitements

La prise en charge est variable selon la gravité de la maladie. Quoi qu'il en soit, comme les arythmies cardiaques graves surviennent préférentiellement à l'effort, **le sport en compétition est contre-indiqué à vie**. Certaines activités sportives peuvent être poursuivies, **après concertation avec le cardiologue**.

La base du traitement médicamenteux repose sur le traitement **β -bloquant** (médicament qui ralentit la fréquence cardiaque et protège en partie des arythmies cardiaques graves).

Chez les patients qui ont présenté des arythmies cardiaques graves, on peut y associer un traitement par antiarythmiques voire proposer une intervention visant à brûler les court-circuits électriques (**ablation par radiofréquence**) et/ou l'implantation d'un **défibrillateur automatique implantable** (pour traiter les arythmies cardiaques graves quand elles surviennent).

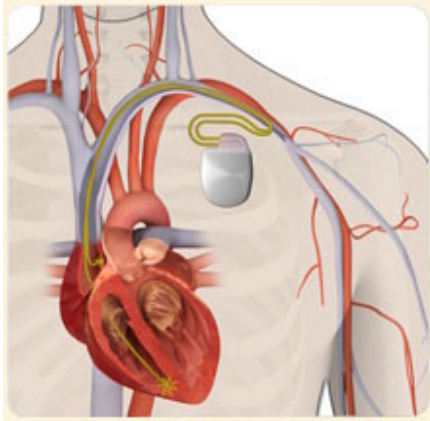
Rôle du défibrillateur automatique implantable (DAI)

Le défibrillateur a pour but de surveiller l'activité électrique cardiaque et d'administrer un choc en cas de trouble du rythme sévère.

Mise en place du DAI

Le défibrillateur est implanté, sous anesthésie locale, sous la peau juste au dessous la clavicule droite ou gauche. Les sondes sont positionnées dans les cavités cardiaques sous contrôle radiologique, puis connectées au boîtier. En fin de procédure, le fonctionnement de la fonction

de défibrillation est testé : une anesthésie générale est mise en route et un trouble du rythme ventriculaire soutenu est déclenché par stimulation électrique cardiaque rapide. Le boîtier doit alors le détecter et délivrer un choc électrique approprié et efficace. L'intervention dure généralement 1 à 2 heures environ.



www.heartfailurematters.org

Les complications liées au DAI

Les complications associées à l'implantation du DAI sont une infection locale, des hématomes ou encore un déplacement ou une rupture de sonde.

La complication rencontrée le plus fréquemment est la délivrance d'un choc électrique inapproprié, c'est-à-dire, non justifié par la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire. Ces chocs sont inconfortables, voir douloureux pour le patient et peuvent avoir un retentissement psychologique. Il est donc important que le patient soit correctement informé de ces complications.

Chez les patients qui ont des symptômes d'insuffisance cardiaque en rapport avec une dysfonction de la pompe cardiaque, on propose différents traitements médicamenteux, ajustés selon le stade de la maladie. En dernier recours, chez certains patients avec une atteinte cardiaque grave, on peut être amené à proposer une **transplantation cardiaque**.

Liste des médicaments contre-indiqués

Il n'existe aucune contre-indication thérapeutique.

Liste des sports contre-indiqués

Le sport de compétition est strictement contre-indiqué.

Le sport de loisir est habituellement autorisé à condition que la charge d'entraînement ne soit pas trop importante car il est suspecté que la pratique régulière du sport puisse majorer l'atteinte ventriculaire de la dysplasie.

Cependant, une discussion individuelle avec le cardiologue sur la pratique d'une activité sportive est essentielle. Le cardiologue apportera ses recommandations au cas par cas en fonction du bilan cardiologique et des symptômes.

La surveillance cardiologique

Les patients doivent surveiller attentivement l'apparition de tout nouveau symptôme et le signaler à leur cardiologue. Il est nécessaire de réaliser des consultations cardiologiques régulières (ECG, épreuve d'effort, ECG Holter, échocardiographie...) même en absence de symptôme.

Les patients porteurs d'un défibrillateur automatique doivent être suivis en consultation tous les 6 mois. Ils doivent également venir consulter leur cardiologue rapidement si un choc électrique a été délivré par leur appareil.

Le dépistage familial

La DAVD est une maladie génétique dans la majorité des cas c'est-à-dire qu'elle est liée à la mutation d'un gène qui se transmet au sein d'une même famille. Il existe plusieurs gènes impliqués dans l'apparition de la maladie ; on retrouve **l'anomalie génétique dans 30 à 50%** des cas. Le risque de transmission de l'anomalie génétique est de 50% pour chaque enfant. A chaque génération, il existe des personnes atteintes mais aussi des personnes non atteintes : on parle de **transmission autosomique dominante**.

Cependant, toutes les personnes qui sont porteurs de la mutation génétique ne développent pas obligatoirement la maladie : dans une même famille, il existe des personnes qui ont la mutation et qui deviennent malades et des personnes qui ont la mutation et qui ne seront jamais malades = on parle de **pénétrance incomplète** de la maladie. De plus, toutes les personnes qui ont la mutation et qui vont développer la maladie ne seront pas forcément malades au même âge = on parle **d'expression cardiaque retardée**.

Le dépistage de la maladie est très important car il permet le diagnostic précoce de la maladie chez les personnes asymptomatiques et donc une prise en charge précoce afin d'améliorer le pronostic.

On effectue le dépistage chez les apparentés du premier degré de la personne malade (ses parents, ses frères et sœurs, ses enfants).

Ce dépistage comprend un examen clinique médical, un ECG, un ECG haute amplification, une échocardiographie et une prise de sang ou un frottis jugal pour l'analyse génétique.

Si on identifie l'anomalie génétique, on peut mettre en place des mesures préventives des arythmies cardiaques (éviction du sport, traitement médicamenteux) et organiser une surveillance médicale régulière.

Les contacts utiles

Le centre de référence pour la prise en charge des troubles du rythme héréditaires de Nantes

www.chu-nantes.fr, Rubrique Maladies rythmiques

Pr. Vincent PROBST, Cardiologue référent

Pr. Hervé LE MAREC, Cardiologue et Directeur de l'institut du thorax

Emmanuelle BOURCEREAU, Infirmière de recherche clinique, 02 40 16 59 80

Vous pouvez poser vos questions à l'adresse suivante [**cardio.genetique@chu-nantes.fr**](mailto:cardio.genetique@chu-nantes.fr)

Notre équipe fera son possible pour vous apporter une réponse dans les meilleurs délais.

Orphanet : site de l'INSERM fournissant des informations pratiques sur les maladies orphelines

www.orpha.net

Association de malades

www.ligue-cardiomyopathie.com