



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Ablation de tachycardie ventriculaire dans la cardiomyopathie
ventriculaire droite arythmogène : résultats de 16 ans d'expérience
lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 2015 à 18h00
au Pôle Formation
Par Zouheir Souissi

JURY

Président : Monsieur le Professeur Dominique Lacroix
Assesseurs : Monsieur le Professeur Nicolas Lamblin
Monsieur le Docteur David Montaigne

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Stéphane Boulé

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ARF: Ablation par RadioFréquence

bpm: battements par minute

cm: centimètres

CVDA: Cardiomyopathie Ventriculaire Droite Arythmogène

DAI: Défibrillateur Automatique Implantable

ECG: Electrocardiogramme

MSC: Mort Subite Cardiaque

mA: milliAmpères

mm: millimètres

ms: millisecondes

mV: milliVolts

NYHA: New York Heart Association

SVP: Stimulation Ventriculaire Programmée

S': Vitesse systolique de l'anneau tricuspide en mode Doppler tissulaire

s: secondes

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TV: Tachycardie Ventriculaire

W: Watts

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Généralités et définitions	3
A. Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène	3
1. Epidémiologie et présentation clinique	3
2. Etiologie, histologie et physiopathologie.....	4
3. Diagnostic	7
4. Pronostic et évolution	11
5. Options thérapeutiques	11
B. Ablation par radiofréquence de tachycardie ventriculaire.....	13
1. Principe	13
2. Techniques de cartographie	14
3. Stratégies d'ablation.....	16
4. Indications.....	19
II. Contexte de l'étude.....	20
III. But et objectifs de l'étude.....	20
Matériels et méthodes.....	21
I. Population de l'étude	21
II. Recueil des données et suivi des patients.....	21
III. Etude électrophysiologique, cartographie et ablation	22
IV. Définitions et critères de jugement.....	23
V. Analyse statistique.....	24
Résultats	25
I. Population de l'étude	25
II. Caractéristiques des procédures d'ablation.....	28
III. Complications	31
IV. Impact de l'ablation par cathéter sur les récurrences de TV.....	31
V. Impact de l'ablation par cathéter sur la charge en TV.....	33
VI. Réponse clinique à la cure complète d'ablation par cathéter.....	36
Discussion	42
I. Population de l'étude et caractéristiques des procédures d'ablation	42
II. Impact de l'ablation par cathéter sur les récurrences de TV.....	43
III. Impact de l'ablation par cathéter sur la charge en TV.....	44
IV. Réponse clinique à la cure complète d'ablation par cathéter.....	45
V. Implications cliniques.....	46
VI. Limites de l'étude.....	47
Conclusion.....	48
Références bibliographiques	49
Annexes	53
Annexe 1 : Article proposé pour publication du travail.....	53

RESUME

Contexte: Les rares études, qui ont évalué principalement l'ablation de tachycardie ventriculaire (TV) par voie endocardique pour les patients atteints de cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA), ont montré des taux élevés de récurrences de TV au cours du suivi à long terme. Les données concernant l'ablation par radiofréquence (ARF) dans la CVDA restent relativement limitées.

Objectifs : Déterminer si les résultats de l'ARF dans notre cohorte étaient similaires à ceux publiés et proposer des prédicteurs du bénéfice à long terme de l'ARF.

Méthode et Résultats : La population de l'étude comprenait 32 patients (âgés de 47 ± 12 ans, 28 hommes) atteints d'une CVDA selon les critères internationaux, qui ont subi 55 procédures d'ARF (53 endocardiques, 2 approches combinées endo/épicardiques, toutes avec cartographie électro-anatomique) entre janvier 1999 et septembre 2014. Les récurrences de TV et la charge en TV étaient évaluées soit après chaque procédure soit après la cure complète d'ARF. Au terme d'un suivi moyen de 74 ± 51 mois, les taux de survie sans récurrences de TV après les 55 procédures étaient de 37%, de 22% et de 19% à 1, 5 et 10 ans respectivement. La charge en TV était significativement réduite après une procédure isolée (31 versus 16 épisodes de TV par an, $p=0,02$) ou après la cure complète d'ARF (15 versus 3 épisodes de TV par an, $p<0,01$). Au terme d'un suivi moyen de 58 ± 54 mois, les taux de réponse clinique à la cure complète d'ARF, définie par l'absence de mort subite cardiaque, l'absence de TV motivant une hospitalisation ou une transplantation cardiaque étaient de 81%, de 65% et de 59% à 1, 5 et 10 ans respectivement. Un âge jeune, l'absence de traitement par amiodarone ou de signes d'insuffisance cardiaque, une histoire familiale de CVDA, des TV inductibles par l'isoprotérénol et un faible nombre de TV cartographiables avant la première ARF semblaient être associés à la réponse clinique.

Conclusion : Pour ces patients atteints de CVDA, l'ARF était principalement proposée par voie endocardique et, en accord avec les données publiées, les récurrences de TV étaient fréquentes. Cependant, la charge en TV et les

hospitalisations pour des TV réfractaires étaient considérablement réduites par l'ARF. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer le bénéfice supplémentaire apporté par l'ARF épicaordique dans la CVDA.

INTRODUCTION

I. Généralités et définitions

A. Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

La cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA), anciennement nommée dysplasie ventriculaire droite arythmogène, est une maladie rare du muscle cardiaque, caractérisée par une dégénérescence progressive des fibres myocardiques remplacées par du tissu fibro-adipeux et par la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement malignes. Depuis la première description clinique effectuée en 1982 grâce aux travaux du Professeur Guy Fontaine [1], des progrès considérables ont permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'une CVDA.

1. Epidémiologie et présentation clinique

La CVDA est l'une des cardiomyopathies les moins fréquentes avec une prévalence estimée entre 1 cas pour 1000 naissances et 1 cas pour 5000 naissances dans la population générale [2,3]. La maladie atteint plus souvent les hommes que les femmes et se manifeste cliniquement dans la plupart des cas entre les deuxième et cinquième décennies par des palpitations, des lipothymies, des syncopes, voire une mort subite cardiaque (MSC) inaugurale. La CVDA est fortement suspectée chez des patients présentant une tachycardie ventriculaire (TV) avec retard gauche. Plus rarement, c'est un tableau d'insuffisance cardiaque droite ou d'insuffisance cardiaque globale qui incite les patients à consulter [3].

2. Etiologie, histologie et physiopathologie

Dans la plupart des cas, la CVDA est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable selon les individus. Exceptionnellement, la transmission de la mutation génétique pathogène se fait sur le mode autosomique récessif, comme dans les syndromes cardio-cutanés des maladies de Naxos et de Carjaval, associant une kératose palmo-plantaire, des cheveux d'aspect laineux et une CVDA. Dans un premier temps, ce sont les études génétiques menées sur les familles de patients présentant des phénotypes caricaturaux (syndrome de Naxos, syndrome de Carvajal), qui ont prouvé la relation causale entre une mutation pathologique de l'un des composants des desmosomes et les anomalies cardio-cutanées.

Les desmosomes sont des complexes protéiques jouant un rôle dans l'adhésion intercellulaire, aussi bien des cellules épithéliales cutanées que des cardiomyocytes (Figure 1, [4]). Trois familles de protéines s'assemblent pour former le desmosome : (1) les cadhérines, représentées par la desmocolline et la desmogléine, sont des protéines transmembranaires avec une partie extracellulaire qui assure le couplage mécanique entre les cellules adjacentes, (2) les plakines, représentées par la desmoplakine, amarrent les protéines desmosomales aux filaments intermédiaires qui constituent le cytosquelette de la cellule, (3) les protéines armadillo, représentées par la plakoglobine et la plakophiline, lient la partie intracellulaire des cadhérines à la desmoplakine.

Des mutations pathologiques des protéines desmosomales ont ensuite été identifiées dans le génome de près de 50% patients atteints par la forme autosomique dominante de la CVDA. Néanmoins, des gènes codant des protéines n'appartenant pas au desmosome, telles que le transforming growth factor- β 3, le récepteur à la ryanodine, la titine ou la protéine transmembranaire 43, sont impliqués dans des formes atypiques de CVDA.

A l'échelle tissulaire [5], le myocarde atrophié du ventricule droit est progressivement remplacé par du tissu fibro-adipeux, de l'épicarde vers l'endocarde. Cela aboutit à un amincissement de la paroi myocardique, à la dilatation du ventricule droit et à la formation de zones cicatricielles anévrismales, le plus souvent localisées au niveau des parois inférieure, apicale et infundibulaire (zones historiquement décrites comme appartenant au « Triangle de la Dysplasie »). Bien que l'atteinte du ventricule droit prédomine, l'atteinte concomitante ou prédominante

du ventricule gauche n'est pas exceptionnelle. Des infiltrats inflammatoires lymphocytaires entourant des zones de nécrose myocardique ont également été observés et se répartissent de manière disparate au sein des tissus lésés. Ces derniers jouent probablement un rôle important dans le déclenchement des arythmies ventriculaires malignes. Le tissu fibro-adipeux séquellaire gêne la propagation de l'influx électrique au sein des cardiomyocytes ventriculaires, ce qui explique les troubles de la conduction et de la repolarisation constatés en clinique. Il constitue un substrat anatomique, favorisant les phénomènes de réentrée pourvoyeurs d'arythmies ventriculaires.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la CVDA n'ont pas encore été clairement élucidés, mais plusieurs théories ont été proposées [3]. Les connaissances acquises ces dernières années suggèrent que la maladie pourrait être causée par une dysfonction du desmosome. Les protéines desmosomales défectueuses altèreraient l'adhésion intercellulaire, aboutissant à une perte du couplage mécanique entre les myocytes, surtout dans des conditions favorisant la mise en tension du myocarde. L'inflammation et la fibro-adipose qui en résultent pourraient être une réponse adaptative non spécifique, similaire à celle observée pour d'autres types de lésions myocardiques. Ce modèle physiopathologique peut expliquer pourquoi les efforts physiques intenses et prolongés, qui accentuent la mise en tension du myocarde, augmentent significativement le risque de développer précocement une forme symptomatique de la maladie et de faire une MSC chez les patients atteints de CVDA [6]. Il peut aussi expliquer pourquoi le ventricule droit, qui se dilate plus facilement que le ventricule gauche en raison d'une paroi plus fine et d'une forme asymétrique, est plus souvent atteint dans la CVDA.

De plus, le défaut de couplage mécanique des cardiomyocytes est associé à un mauvais couplage électrique [7,8]. L'étude par microscopie électronique du myocarde des patients atteints de CVDA a montré une expression réduite de plusieurs protéines constituant les disques intercalaires, dont la connexine 43, composant central des jonctions communicantes [8]. Cela peut expliquer pourquoi des troubles de la conduction et des troubles du rythme ventriculaires sont parfois constatés avant même que la moindre anomalie de structure ne soit décelable.

Les mécanismes qui mènent à une variabilité dans la pénétrance et l'expression de la maladie ne sont pas connus. Des apparentés avec des génotypes identiques et même des jumeaux monozygotes présentent des différences

considérables, en termes de symptômes, de localisation des anomalies de structure et de vitesse de progression de la maladie. Cela laisse supposer qu'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et l'action de gènes modificateurs est probablement responsable de l'hétérogénéité des phénotypes rencontrés.

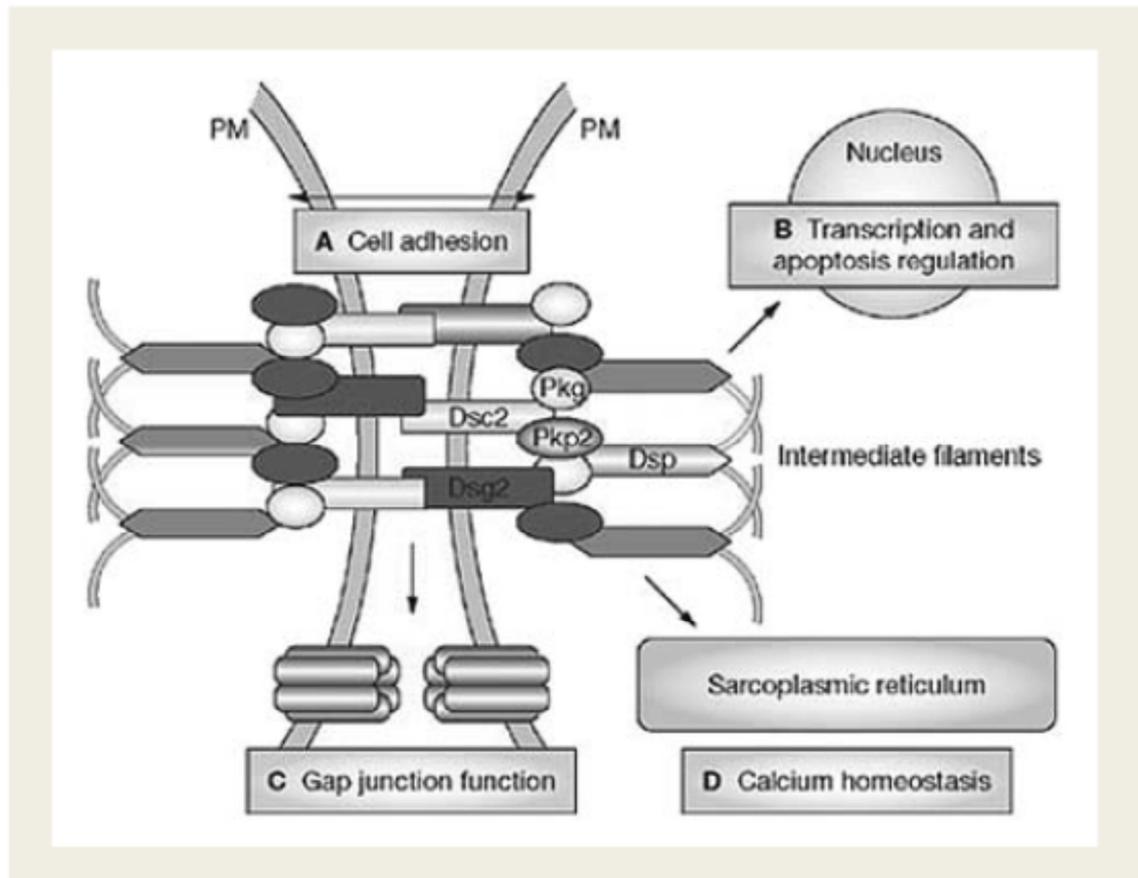


Figure 1. Structure et rôles du desmosome cardiaque.

Le desmosome est impliqué dans la stabilité de la structure myocardique en assurant l'adhésion intercellulaire (A), dans la régulation de la transcription de gènes intervenant dans l'adipogénèse et l'apoptose (B), et dans le maintien d'une bonne conduction électrique en modulant l'activité des jonctions communicantes (C) et l'homéostasie calcique (D). Dsc2: Desmocolline 2; Dsg2: Desmogléine 2; Dsp: Desmoplakine; Pkg: Plakoglobine; Pkp2: Plakophiline 2; PM: Membrane cytoplasmique. (Schéma extrait de la référence [4]).

3. Diagnostic

Dans les formes débutantes de CVDA, le diagnostic est très difficile à poser car les symptômes, les anomalies cliniques et paracliniques constatés ne sont pas spécifiques de la maladie. Dans l'immédiat, il n'existe pas un test de référence permettant de poser le diagnostic avec certitude. La stratégie recommandée consiste donc à rechercher des informations concernant l'aspect de l'électrocardiogramme (ECG), le type de TV présentées, la morphologie et la fonction du ventricule droit, les anomalies anatomopathologiques documentées ainsi que l'histoire familiale des patients [9]. Les 6 catégories de critères utilisés pour le diagnostic de CVDA, remis à jour en 2010 par un panel d'experts, sont détaillées dans le Tableau 1. Les critères classés dans chaque catégorie sont considérés soit comme des critères majeurs soit comme des critères mineurs, selon la spécificité de leur association au diagnostic de CVDA. Le diagnostic de CVDA est : (1) certain lorsque 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs ou 4 critères mineurs sont présents et proviennent de catégories différentes; (2) très probable lorsque 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs sont présents et proviennent de catégories différentes; (3) possible lorsque 1 critère majeur ou 2 critères mineurs sont présents et proviennent de catégories différentes [9].

De nombreux diagnostics différentiels sont à évoquer, selon le contexte clinique, dès qu'une CVDA est suspectée : une cardiopathie congénitale (la maladie d'Ebstein, les communications inter-atriales, les retours veineux pulmonaires anormaux, la maladie d'Uhl), l'hypertension pulmonaire, l'infarctus du myocarde étendu au ventricule droit, la cardiomyopathie dilatée, la myocardite, la sarcoïdose, la maladie de Chagas, les tachycardies jonctionnelles par réentrée empruntant une ou plusieurs fibres de Mahaim, le syndrome de Brugada, le cœur d'athlète ou bien encore les tachycardies ventriculaires infundibulaires idiopathiques [3].

Tableau 1. Critères révisés en 2010 par le groupe d'experts Américains et Européens pour le diagnostic de cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène [9].

I. Dysfonction ventriculaire droite globale ou régionale et anomalies de structure :

Critères majeurs :

- Echocardiographie bidimensionnelle :
 - Akinésie, dyskinésie ou anévrisme régional du ventricule droit
 - Et l'un des éléments suivants :
 - ✓ Chambre de chasse du ventricule droit ≥ 32 mm ou ≥ 19 mm/m² en incidence parasternale grand axe (mesure effectuée en télédiastole)
 - ✓ Chambre de chasse du ventricule droit ≥ 36 mm ou ≥ 21 mm/m² en incidence parasternale petit axe (mesure effectuée en télédiastole)
 - ✓ Ou fraction de surface ventriculaire droite $\leq 33\%$.
- Imagerie par Résonance Magnétique :
 - Akinésie, dyskinésie ou anévrisme régional du ventricule droit ou asynchronisme de contraction ventriculaire droit.
 - Et l'un des éléments suivants :
 - ✓ Volume télédiastolique indexé du ventricule droit ≥ 110 ml/m² (chez l'homme) ou ≥ 100 ml/m² (chez la femme)
 - ✓ Ou fraction d'éjection ventriculaire droite $\leq 40\%$.
- Angiographie ventriculaire droite :
 - Akinésie, dyskinésie ou anévrisme régional du ventricule droit

Critères mineurs :

- Echocardiographie bidimensionnelle :
 - Akinésie ou dyskinésie régionale du ventricule droit
 - Et l'un des éléments suivants :
 - ✓ 32 mm > Chambre de chasse du ventricule droit ≥ 29 mm ou 19 mm/m² \geq Chambre de chasse du ventricule droit ≥ 16 mm/m² en incidence parasternale grand axe (mesure effectuée en télédiastole)
 - ✓ 36 mm > Chambre de chasse du ventricule droit ≥ 32 mm ou 19 mm/m² \geq Chambre de chasse du ventricule droit ≥ 16 mm/m² en incidence parasternale petit axe (mesure effectuée en télédiastole)
 - ✓ Ou $33\% <$ fraction de surface ventriculaire droite $\leq 40\%$.
- Imagerie par Résonance Magnétique :
 - Akinésie, dyskinésie ou anévrisme régional du ventricule droit ou asynchronisme de contraction ventriculaire droit.
 - Et l'un des éléments suivants :

-
- ✓ $110 \text{ ml/m}^2 > \text{Volume télédiastronique indexé du ventricule droit} \geq 100 \text{ ml/m}^2$ (chez l'homme) ou $100 \text{ ml/m}^2 > \text{Volume télédiastronique indexé du ventricule droit} \geq 90 \text{ ml/m}^2$ (chez la femme)
 - ✓ Ou $40\% < \text{fraction d'éjection ventriculaire droite} \leq 45\%$.

II. Lésions histologiques :

Critère majeur :

- Moins de 60% de myocytes résiduels en analyse morphométrique (ou $< 50\%$ en cas d'estimation), avec remplacement par de la fibrose du myocarde de la paroi libre du ventricule droit, avec ou sans remplacement par du tissu adipeux, sur une ou plusieurs biopsies endomyocardiques.

Critère mineur :

- 60% à 75% de myocytes résiduels en analyse morphométrique (ou 50% à 65% en cas d'estimation), avec remplacement par de la fibrose du myocarde de la paroi libre du ventricule droit, avec ou sans remplacement par du tissu adipeux, sur une ou plusieurs biopsies endomyocardiques.

III. Troubles de la repolarisation :

Critère majeur :

- Ondes T négatives dans les dérives précordiales droites (V1, V2 et V3) ou au-delà chez les individus âgés de plus de 14 ans (en l'absence de bloc de branche droit complet avec des QRS ≥ 120 ms).

Critères mineurs :

- Ondes T négatives dans les dérives V1 et V2 chez les individus âgés de plus de 14 ans (en l'absence de bloc de branche droit complet avec des QRS ≥ 120 ms), ou en V4, V5 ou V6.
- Ondes T négatives dans les dérives V1, V2, V3 et V4 chez les individus âgés de plus de 14 ans en présence d'un bloc de branche droit complet avec des QRS ≥ 120 ms.

IV. Troubles de la conduction et de la dépolarisation :

Critère majeur :

- Onde epsilon (signal de faible amplitude entre la fin du QRS et le début de l'onde T) dans les dérives précordiales droites (V1, V2 et V3).

Critères mineurs :

- Potentiels ventriculaires tardifs pathologiques pour au moins l'un des critères suivants si la
-

durée du QRS de l'ECG de surface < 110 ms :

- Durée du QRS filtré ≥ 114 ms
- Durée du signal de faible amplitude ($< 40 \mu\text{V}$) à la fin du QRS ≥ 38 ms
- Tension moyenne à 40 ms de la fin du QRS $\leq 20 \mu\text{V}$
- Durée de l'activation finale du QRS ≥ 55 ms (mesurée entre le nadir de l'onde S et la fin du QRS, en incluant l'onde R' en V1, V2 ou V3 en l'absence de bloc de branche droit complet).

V. Troubles du rythme :

Critère majeur :

- Tachycardie ventriculaire non soutenue ou soutenue avec retard gauche et d'axe supérieur (QRS négatifs ou intermédiaires en D2, D3 et aVF et positifs en aVL).

Critères mineurs :

- Tachycardie ventriculaire non soutenue ou soutenue avec retard gauche et d'axe inférieur (QRS positifs en D2, D3 et aVF et négatifs en aVL) ou d'axe indéterminé.
- > 500 extrasystoles ventriculaires par jour au Holter ECG.

VI. Histoire familiale :

Critères majeurs :

- Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène confirmée selon les critères recommandés par le panel d'experts chez un parent du premier degré.
- Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène confirmée par l'examen anatomopathologique du coeur (après explantation chirurgicale ou en post-mortem) chez un parent du premier degré.
- Identification d'une mutation génétique pathogène considérée comme associée ou très probablement associée avec la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène.

Critères mineurs :

- Histoire familiale de cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène chez un parent du premier degré, pour lequel il est impossible de confirmer le diagnostic selon les critères recommandés par le panel d'experts.
- Mort subite cardiaque à moins de 35 ans chez un parent du premier degré potentiellement attribuable à une cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène suspectée.
- Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène confirmée, soit selon les critères recommandés par le panel d'experts, soit par l'examen anatomopathologique du coeur (après explantation chirurgicale ou en post-mortem), chez un parent du deuxième degré.

4. Pronostic et évolution

L'histoire de la maladie est classiquement divisée en 4 phases. Pendant la première phase, les patients sont asymptomatiques, les anomalies de structure et de fonction du myocarde ne sont pas décelables cliniquement, mais la MSC peut être le premier signe de la maladie. Pendant la deuxième phase, la maladie se manifeste principalement par des troubles du rythme ventriculaire symptomatiques, allant de quelques extrasystoles ventriculaires isolées à des épisodes de TV soutenues pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire. La troisième phase est marquée par l'apparition d'une défaillance ventriculaire droite accompagnée d'une dilatation et d'une dysfonction systolique sévères du ventricule droit. Lorsque la défaillance devient biventriculaire, les patients ont atteint le stade terminal de la maladie et sont exposés à un risque élevé de complications cardio-emboliques. Pendant la dernière phase, la défaillance biventriculaire peut mimer une cardiomyopathie dilatée sévère et nécessiter le recours à une transplantation cardiaque.

Cette évolution est néanmoins difficile à prévoir et la MSC peut survenir à tous les stades de la maladie. Son incidence varie de 0.1% à 3% par an chez les adultes atteints de CVDA. Ce taux est vraisemblablement plus élevé chez les patients jeunes, pour qui la MSC peut être inaugurale de la maladie. Les principaux facteurs de risque de MSC identifiés dans des études de cohortes rétrospectives sont : l'antécédent personnel d'arrêt cardio-circulatoire, l'antécédent familial d'arrêt cardio-circulatoire lié à une CVDA, la syncope, l'âge jeune, la pratique du sport de compétition, les TV documentées, la dysfonction ventriculaire droite sévère, l'atteinte ventriculaire gauche et une dispersion des QRS > 40 ms [3].

5. Options thérapeutiques

Le traitement a 3 objectifs principaux : prévenir la survenue de MSC, freiner l'évolution de la maladie, réduire la fréquence des épisodes d'arythmies ventriculaires symptomatiques.

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) est le traitement de référence pour prévenir la MSC. Depuis les recommandations internationales parues en 2006 pour la prise en charge des TV et la prévention des MSC [10], le DAI est indiqué pour les patients atteints d'une CVDA présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MSC. Pour les patients asymptomatiques ne présentant pas de TV, diagnostiqués suite à un dépistage dans l'entourage d'un membre atteint de la CVDA,

l'implantation du dispositif en prévention primaire est sujet à débat [11]. Le rapport bénéfice/risque lié à l'implantation de la prothèse est de préférence évalué de façon collégiale et personnalisée pour chaque patient.

Les TV et les MSC sont déclenchées souvent à l'occasion d'efforts physiques chez les patients atteints de CVDA. Beaucoup d'entre eux pratiquent le sport de compétition ou de haut niveau. Certaines équipes affirment que la pratique du sport pourrait accélérer la vitesse de progression de la maladie, alors qu'une limitation des efforts aurait une vertu protectrice [11]. Cette hypothèse concernant le rôle délétère de l'exercice physique sur l'histoire naturelle de la maladie a été vérifiée dans un modèle murin de CVDA [12]. Il est donc recommandé aux patients atteints de CVDA de limiter les efforts physiques à des niveaux d'intensité faibles (golf, marche active). La pratique du sport de haut niveau et de compétition est proscrite [13].

Les traitements médicamenteux anti-arythmiques sont utilisés en première intention pour réduire la fréquence des TV symptomatiques. Les β -bloquants, le sotalol et l'amiodarone sont les plus utilisés. Pour les patients présentant des formes très agressives de CVDA, les TV symptomatiques (ou les thérapies appropriées pour les patients porteurs de DAI) peuvent persister et altérer significativement leur qualité de vie, malgré le traitement médicamenteux. De plus, il arrive parfois que ce dernier ne soit pas bien toléré et expose les patients à des effets indésirables sur le long terme (toxicité pléiotrope de l'amiodarone par exemple). En cas d'arythmies ventriculaires réfractaires au traitement médicamenteux, en cas d'intolérance ou de refus du traitement médicamenteux, il peut être proposé aux patients une ablation par cathéter de TV [11].

En cas d'insuffisance cardiaque, un traitement médicamenteux, pouvant combiner un β -bloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou un antagoniste de récepteurs de l'angiotensine 2), éventuellement un anti-minéralocorticoïde, des diurétiques et une anticoagulation au long cours, peut être proposé [3,14].

La transplantation cardiaque est le dernier recours en cas d'insuffisance cardiaque terminale ou de TV réfractaires à l'ensemble des thérapeutiques [3,11].

B. Ablation par radiofréquence de tachycardie ventriculaire

Depuis plus de 30 ans, l'ablation par cathéter a prouvé sa capacité à réduire, voire à éradiquer aussi bien les troubles du rythme supraventriculaires que ventriculaires [15].

1. Principe

L'ablation par cathéter est une technique d'électrophysiologie cardiaque interventionnelle qui a pour objectif de créer des lésions myocardiques de façon précise, efficace et durable, dans un délai raisonnable sans provoquer de dommages collatéraux. A l'aide d'un cathéter mis en contact directement avec la zone de myocarde ciblée, le cardiologue interventionnel délivre une énergie, qui rend ainsi le tissu myocardique lésé non excitable et évite le déclenchement ou la propagation des arythmies.

La source d'énergie la plus fréquemment employée est l'énergie par radiofréquence. Elle est délivrée entre l'extrémité du cathéter munie d'une électrode et un patch placé sur l'abdomen ou la cuisse du patient. Le passage du courant de radiofréquence entre l'extrémité du cathéter et le patch produit un échauffement résistif des tissus traversés. Comme la surface de l'extrémité du cathéter est beaucoup plus petite que celle du patch, la densité de courant est maximale à proximité de l'extrémité du cathéter. Cela aboutit à un échauffement résistif à l'interface entre l'extrémité du cathéter et le tissu myocardique au contact du cathéter, à l'origine de lésions thermiques. Les lésions d'ablation plus profondes résultent de l'échauffement par conduction à travers les tissus environnants. Le courant de radiofréquence lèse définitivement le tissu myocardique lorsqu'il conduit à l'élévation de la température tissulaire au-dessus de 49°C. Elever la température de l'électrode au-delà de 70°C peut provoquer la coagulation de protéines à son contact. De plus, la circulation sanguine refroidit l'électrode : la température mesurée au niveau de l'électrode est donc inférieure à celle du tissu à son contact. En pratique, l'échauffement significatif des tissus est apprécié par l'élévation de la température de l'électrode et par une chute d'impédance de 10 à 15 Ω pendant la procédure.

L'utilisation de cathéters irrigués permet d'appliquer un courant de radiofréquence plus puissant en évitant d'augmenter de façon trop importante la température de l'électrode et de coaguler le sang à son contact. Cela aboutit à la formation de lésions thermiques plus larges et plus profondes, ce qui facilite l'interruption des réentrées autour de cicatrices dans l'ablation de TV notamment. L'irrigation de l'électrode accentue encore plus la différence de température qui existe entre l'électrode et le tissu ciblé, majorant ainsi le risque d'explosion tissulaire (« steam pops » en anglais) et de perforation. Ce risque est d'autant plus important lorsque le tissu ciblé est fin (parois du ventricule droit ou myocarde atrial) et lorsque l'électrode est placée perpendiculairement au myocarde au moment de l'application du courant par radiofréquence.

Les lésions d'ablation visent, soit un foyer ectopique (généralisé par une automaticité anormale, des post-dépolarisations ou des micro-réentrées), soit un circuit de réentrée plus large autour d'une cicatrice. On distingue les TV avec une origine ectopique des TV liées à une réentrée autour d'une cicatrice. Les arythmies ventriculaires dans la CVDA sont plus souvent la conséquence de phénomènes de réentrées autour du tissu cicatriciel que d'un foyer ectopique [16,17].

2. Techniques de cartographie

Afin de localiser la zone du myocarde à cibler, il est nécessaire de recourir à une ou plusieurs techniques de cartographie. On distingue les techniques de cartographie conventionnelles et les techniques de cartographie électro-anatomiques.

Les techniques de cartographie conventionnelle comprennent la cartographie par activation, la cartographie par stimulation et la cartographie par entraînement. Elles sont complémentaires et peuvent être combinées afin de comprendre le mécanisme à l'origine de l'arythmie. Le positionnement et le déplacement séquentiel de cathéters munis de plusieurs électrodes est guidé par le repérage à l'aide de la fluoroscopie. La cartographie par activation consiste à balayer la surface du myocarde à l'aide d'un ou plusieurs cathéters pourvu d'une ou plusieurs électrodes capables d'enregistrer l'activité électrique. Elle permet d'identifier la séquence d'activation du trouble du rythme ciblé. Comme la cartographie est pratiquée pendant la tachycardie, cette technique est adaptée pour étudier les arythmies soutenues. Le moment où l'activité électrique est enregistrée à chaque emplacement exploré est

défini par rapport à un temps de référence. L'ECG de surface ou le placement d'un cathéter de référence en position stable dans la cavité ventriculaire sont les deux moyens utilisés pour déterminer arbitrairement le temps de référence. Pour les foyers ectopiques pourvoyeurs de TV, le but est de localiser le point où l'activation est la plus précoce. Classiquement, l'électrogramme enregistré en mode unipolaire facilite le repérage de ce site lorsqu'il montre un aspect QS caractéristique. La présence d'une onde R indique que le cathéter n'est pas placé précisément au niveau du site d'émergence de l'ectopie. Pour les TV liées à une réentrée autour d'une cicatrice, la cartographie par activation aide à localiser les voies d'activation de l'arythmie et à cibler la zone à traiter. L'ablation est proposée dans deux types de zones: (1) les zones d'activation limitée (souvent bordées par des zones de bloc) et (2) les zones de conduction lente. Une lésion par radiofréquence dans ces zones interrompt souvent le circuit de réentrée.

La cartographie par stimulation consiste à déplacer le cathéter à différents emplacements sous repérage fluoroscopique. A chaque site, la stimulation est effectuée. La morphologie de l'ECG de surface est ensuite comparée à celle de la tachycardie ciblée. En cas de TV d'origine focale, la morphologie du QRS lors de la stimulation du site d'émergence de l'ectopie sera identique à celle observée en tachycardie. En cas de TV liée à une réentrée autour d'une cicatrice, lorsque la stimulation est réalisée dans l'isthme protégé, la morphologie de l'ECG de surface sera similaire à celle de la TV. Une fois localisée, cette zone sera la cible de lésions par radiofréquence afin d'interrompre le circuit de réentrée.

La cartographie par entraînement est utilisée pour localiser les voies empruntées au sein des circuits de réentrée. L'entraînement consiste à stimuler le myocarde à une fréquence légèrement supérieure à celle de la TV ciblée. Pendant une TV par réentrée, une morphologie du QRS stable avec reprise de la TV à la fin de l'entraînement signifie que chaque stimulation a réinitialisé le circuit de réentrée à l'origine de la TV. Au niveau des sites du circuit de réentrée, l'intervalle entre la dernière stimulation et le premier complexe QRS de la TV ciblée (cycle de retour ou post-pacing interval en anglais) correspond approximativement au temps nécessaire à l'influx électrique pour emprunter l'ensemble du circuit, qui est équivalent au cycle de la TV ciblée. Cet intervalle est d'autant plus long que le site de stimulation est éloigné du circuit de réentrée. De plus, la morphologie du QRS lors de l'entraînement suggère si le site de stimulation est placé à proximité du circuit de réentrée. En effet,

au niveau des sites distants du circuit, la stimulation change la morphologie des QRS: aspect de fusion ou morphologie similaire à celle observée en l'absence de TV. Au niveau des sites localisés dans le circuit, même à distance de la zone d'émergence de la TV, la stimulation entraîne une TV de morphologie identique à celle de la TV ciblée, car l'influx électrique se propage de manière stéréotypée le long du circuit avant d'activer le ventricule. La cartographie par entraînement est une méthode couramment utilisée chez les patients présentant des TV soutenues bien tolérées hémodynamiquement.

Les systèmes de cartographie électro-anatomique ont plusieurs avantages. Premièrement, ils sont capables de localiser le cathéter avec un degré de précision supérieur au repérage par fluoroscopie. L'emplacement du cathéter est ainsi suivi de façon continue en temps réel, avec reconstitution en 3 dimensions de la cavité explorée, sans que le patient ou l'opérateur ne soient exposés aux rayons X. Deuxièmement, les signaux électriques enregistrés par le cathéter peuvent être superposés aux cartes tridimensionnelles construites en localisant le cathéter. Il est alors possible d'obtenir une carte d'activation (permettant de localiser le circuit de la TV) et une carte en voltage (permettant de localiser les zones cicatricielles microvoltées). Ainsi, il est devenu possible de procéder à une cartographie du substrat en rythme sinusal ou pendant la stimulation ventriculaire, même lorsqu'il est impossible d'induire la TV ciblée de façon stable pendant la procédure. Troisièmement, ces systèmes permettent de visualiser les zones où ont été appliquées les lésions d'ablation. Le plus employé en pratique clinique est le système CARTO (Biosense Webster®). Il utilise des champs électromagnétiques de faible intensité émanant de trois bobines placées sur la table de fluoroscopie en dessous du patient. Ces champs sont détectés par un capteur intégré à l'extrémité du cathéter de cartographie. Cela permet une reconstruction tridimensionnelle de la cavité cardiaque grâce à un code de couleurs caractérisant les paramètres électrophysiologiques mesurés, soit au niveau de l'endocarde, soit au niveau de l'épicarde [17,18].

3. Stratégies d'ablation

Dans la majorité des cas, l'ablation par voie endocardique est la stratégie envisagée en première intention pour le traitement des arythmies ventriculaires. En début de procédure, il est souhaitable d'induire la TV lors d'une stimulation

ventriculaire programmée (SVP) afin de confirmer le diagnostic, d'utiliser la non-inductibilité de la TV en fin de procédure comme critère de jugement de l'efficacité de l'ablation et d'enregistrer la morphologie la TV sur l'ECG de surface. La perfusion d'isoprénaline peut faciliter le déclenchement des TV, notamment chez les patients atteints de CVDA [19]. Lorsque la TV clinique est bien tolérée hémodynamiquement, et surtout lorsqu'elle est incessante, plusieurs techniques de cartographie sont employées pour décrypter son mécanisme et la zone d'émergence de la TV. Dès que la TV est réduite par les lésions d'ablation, des lésions linéaires additionnelles peuvent être réalisées entre les cicatrices et les zones anatomiques non excitables (telles que les anneaux valvulaires), pour éradiquer un potentiel circuit de réentrée. Souvent plusieurs TV sont induites : certaines peuvent être bien tolérées le temps de la procédure alors que d'autres ne le sont pas. Deux options sont envisageables : (1) commencer par une cartographie du substrat en rythme sinusal et profiter de courts épisodes de TV induites ou spontanées afin de localiser le circuit de réentrée et de cibler la zone d'ablation (tentative de cartographie des TV); (2) guider la procédure d'ablation uniquement à partir de la cartographie du substrat (les TV sont dites non cartographiables) [20]. L'interruption d'une TV stable pendant l'application du courant par radiofréquence sans la possibilité de la réinduire, la diminution de l'amplitude de l'électrogramme endocavitaire, l'augmentation du seuil de stimulation en mode unipolaire > 10 mA, une chute de l'impédance et une élévation adéquate de la température du cathéter semblent être les marqueurs attestant de la formation d'une lésion myocardique. Le succès de la procédure à court terme est évalué ensuite en pratiquant une SVP (application de 3 extrastimuli au niveau d'au moins deux sites différents dans le ventricule droit selon un protocole adéquat [17]). Il peut être défini par l'un des trois critères suivants : (1) non-inductibilité de la TV clinique en post-procédure, (2) éradication de toutes les TV qui ont un cycle égal ou supérieur à la TV documentée ou ciblée, (3) non-inductibilité de la moindre TV (à l'exclusion du flutter ventriculaire ou de la fibrillation ventriculaire). Pour les patients présentant une TV clinique inductible en début de procédure, l'objectif minimum de l'ablation est de supprimer l'inductibilité de la TV en fin de procédure. Pour les patients présentant des TV incessantes en début de procédure, le retour à un rythme sinusal stable constitue un objectif clinique raisonnable, quels que soient les résultats de la SVP post-procédure. Il est admis que, lors de certaines procédures ablations de TV, une défaillance hémodynamique et une ischémie myocardique significatives peuvent être

favorisées par des épisodes prolongés de TV. C'est pourquoi la pratique d'une SVP en post-procédure est laissée à l'appréciation de l'opérateur et doit être évitée lorsqu'elle expose le patient à des risques de défaillance cardio-respiratoire. L'échec des procédures d'ablation par voie endocardique peut avoir plusieurs raisons. Parmi celles-ci, le circuit de la réentrée peut siéger dans le sous-épicaarde, ce qui est fréquemment le cas dans la CVDA.

L'ablation par voie épicaardique est une stratégie alternative de plus en plus souvent utilisée depuis le début des années 2000 [21]. Un substrat épicaardique est suspecté lorsque la cartographie électro-anatomique endocardique est normale (carte en voltage avec des valeurs $>1,5$ mV en bipolaire) ou permet d'identifier des zones de faible voltage en unipolaire ($< 5,5$ mV [22]). La première étape de l'ablation épicaardique consiste à réaliser une ponction percutanée du péricarde par voie sous-xyphoïdienne. Un guide à bord mousse est ensuite inséré dans l'espace péricardique. Plusieurs incidences radiographiques sont effectuées pour confirmer l'emplacement intra-péricardique du guide, puis un introducteur est placé dans l'espace péricardique, offrant ainsi un accès pour la cartographie et l'ablation par cathéter. Les techniques de cartographie sont les mêmes que celles employées pour l'ablation par voie endocardique. Une coronarographie est le plus souvent réalisée pour s'assurer de l'absence d'artère coronaire à proximité du site ciblé pour l'ablation. Etant donné l'absence de flux sanguin capable de refroidir l'extrémité du cathéter, des températures élevées peuvent être engendrées au contact de l'électrode avec de faibles niveaux de puissance (< 10 W), limitant ainsi l'ampleur et la profondeur des lésions de radiofréquence. La graisse épicaardique peut également limiter la formation de lésions. C'est pourquoi il est préférable d'utiliser des cathéters irrigués délivrant une énergie à des niveaux de puissance (25-50 W) suffisants pour créer des lésions profondes même en présence du tissu adipeux épicaardique. L'ablation épicaardique est contre-indiquée en cas d'antécédent de pontage aorto-coronaire, de symphyse péricardiques séquellaires d'une procédure antérieure et d'interposition hépatique importante. L'ablation épicaardique expose plus souvent les patients à des complications sévères que l'ablation endocardique. Les complications les plus redoutées sont : l'hémopéricarde, la perforation du ventricule droit, l'hémopneumothorax, les lésions vasculaires sous-diaphragmatiques pouvant causer un hémopéritoine, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la maladie thrombo-embolique veineuse, l'embolie gazeuse, la lésion des voies de conduction

cardiaque, la paralysie diaphragmatique, la péricardite inflammatoire réactionnelle [17,23].

4. Indications

Pour les patients présentant une cardiopathie, les épisodes de TV soutenues sont un marqueur de risque de mortalité plus élevé et d'altération de la qualité de vie. Les médicaments anti-arythmiques réduisent les taux de thérapies délivrées par les DAI, mais avec une efficacité aléatoire et un risque d'induire des effets indésirables non négligeable. L'ablation par radiofréquence (ARF) de TV permet de contrôler des TV multiples ou instables avec un rapport bénéfice/risque favorable, même dans la prise en charge de cardiopathies très sévères. Il a longtemps été considéré que l'ablation de TV n'était à proposer aux patients qu'une fois que toutes les options pharmacologiques avaient échoué, souvent après que les patients aient souffert pendant des années de TV et de chocs électriques internes à répétition. L'attitude actuelle privilégie un recours plus précoce à l'ablation en cas d'épisodes de TV récurrents. L'ARF de TV dans les cardiomyopathies est recommandée [17] : (1) pour les TV monomorphes soutenues symptomatiques récidivantes (même si elles sont réduites par le DAI), malgré le traitement médicamenteux anti-arythmique ou lorsque le traitement médicamenteux anti-arythmique n'est pas bien toléré ou lorsque le patient le souhaite; (2) pour le contrôle des TV monomorphes soutenues incessantes ou des orages rythmiques ventriculaires non attribuables à une cause aiguë réversible; (3) pour les patients présentant une hyperexcitabilité ventriculaire importante (extrasystoles ventriculaires fréquentes, TV non soutenues, TV soutenues) compliquée d'une dysfonction ventriculaire; (4) pour des TV polymorphes soutenues ou des fibrillations ventriculaires à répétition malgré le traitement médicamenteux anti-arythmique lorsqu'un foyer ectopique accessible à une ablation est suspecté. L'ablation de TV est contre-indiquée [17] : (1) en cas de thrombus intracardiaque; (2) pour les patients asymptomatiques présentant des extrasystoles ventriculaires ou des TV non soutenues qui ne sont pas compliquées d'une dysfonction ventriculaire; (3) pour les TV dues à une cause aiguë réversible (ischémie myocardique, dyskaliémie, torsade de pointe iatrogène).

II. Contexte de l'étude

Les patients atteints de CVDA sont menacés par la survenue de TV à répétition et/ou d'une MSC [23, 24]. Bien que les porteurs de DAI aient un risque faible de MSC, ils peuvent recevoir de nombreuses thérapies appropriées (salves de stimulation anti-tachycardique, chocs électriques internes) à l'occasion de récurrences de TV au cours du suivi [25]. Une charge en TV importante malgré le traitement médicamenteux anti-arythmique est à l'origine d'une morbidité significative pour ces patients. Par conséquent, un traitement complémentaire par ARF est souvent proposé afin de contrôler les orages rythmiques ventriculaires et d'améliorer la qualité de vie des patients [17]. Jusqu'à maintenant, très peu d'études ont évalué l'efficacité de l'ARF chez les patients atteints de CVDA. Ces études préliminaires ont été réalisées dans des centres de référence Nord-Américains spécialisés dans l'ablation de TV et ont rapporté des résultats variables selon les centres, qui ont principalement utilisé une approche par voie endocardique [26-29]. Les plus récentes d'entre elles [28, 29] ont montré des taux élevés de récurrence de TV lors du suivi au long cours après l'ARF et une réduction significative de la charge en TV dans l'année qui suit l'ARF. De plus, en raison du risque élevé de récurrence sur le long terme et de la difficulté à présager de l'évolution de la maladie, il est nécessaire de mieux définir les facteurs prédictifs d'une bonne réponse clinique à la cure d'ARF. Cela permettrait d'opter plus rapidement pour un renforcement du traitement anti-arythmique médicamenteux, voire surtout une transplantation cardiaque, chez les patients présentant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'ARF et des TV incoercibles.

III. But et objectifs de l'étude

Le but était d'évaluer les résultats de l'ablation de TV dans le registre lillois de patients atteints de CVDA. Les 2 objectifs étaient : (1) de vérifier si les résultats de l'ARF étaient cohérents avec ceux déjà rapportés, (2) de rechercher des potentiels facteurs prédictifs de réponse clinique à la cure d'ARF sur le long terme.

MATERIELS ET METHODES

I. Population de l'étude

Les patients inclus étaient suivis pour une CVDA et ont bénéficié d'une ou plusieurs tentative(s) d'ARF pour le traitement de TV, à l'Hôpital Cardiologique du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, entre janvier 1999 et septembre 2014. Ils ont été identifiés à partir du registre lillois des patients admis consécutivement pour ablation de TV pendant cette période. Les patients avec un diagnostic possible de CVDA ('possible diagnosis') ont été exclus pour ne retenir que ceux atteints d'une forme certaine ('definite diagnosis') ou très probable ('borderline diagnosis') selon les critères diagnostiques internationaux récemment révisés [9]. Chaque patient avait présenté avant la procédure au moins un épisode d'arythmie ventriculaire symptomatique. Deux types d'approches étaient pratiquées : (1) soit une ou plusieurs procédure(s) d'ablation par voie exclusivement endocardique, (2) soit une approche combinée endo-épicardique en cas d'échec d'au moins une ARF par voie endocardique (à partir de mars 2012). Les indications d'ARF ont été posées après concertation collégiale de l'équipe de rythmologie en accord avec chaque patient. Après avoir été dûment informés, tous les patients ont accordé leur consentement écrit avant la procédure. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique local et est conforme aux principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

II. Recueil des données et suivi des patients

Les informations cliniques détaillées concernant les caractéristiques démographiques, l'histoire familiale, les symptômes, les résultats des examens complémentaires (ECG de repos, potentiels ventriculaires tardifs, Holter ECG sur 24 heures, test d'effort, TV documentées, échocardiographie bidimensionnelle, imagerie par résonance magnétique, angiographie ventriculaire droite) étaient documentées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients. Aucune biopsie

endomyocardique n'a été pratiquée pour étayer le diagnostic de CVDA chez ces patients. Tous les comptes rendus de procédure d'ARF ont été obtenus.

Après les procédures, les patients étaient suivis régulièrement par leur cardiologue et leur rythmologue. Chez tous les patients, une TV soutenue documentée sur un enregistrement continu ou temporaire, une présentation clinique compatible avec une haute probabilité d'arythmie ventriculaire (par exemple, une MSC, récurrence de symptômes évocateurs d'une TV sans autres étiologies évidentes) étaient considérés comme une récurrence de TV. Les rapports d'interrogation de DAI ainsi que les événements décrits (symptômes, thérapies appropriées délivrées par le DAI) dans les correspondances médicales ont permis d'identifier et de quantifier les récurrences de TV. Chez les patients porteurs de DAI, le caractère approprié des thérapies délivrées et les récurrences de TV étaient aussi définis selon le résultat des électrogrammes endocavitaires disponibles et/ou de l'interprétation du rythmologue en charge du patient. L'analyse de la charge en TV par ARF était déterminée un an avant et un an après chaque procédure d'ARF. L'analyse de la charge en TV par patient était déterminée un an avant la première ARF et un an après la dernière ARF pour chaque patient. Le suivi était mené jusqu'à la date du décès, la date de transplantation cardiaque ou la date de la dernière consultation si le patient n'était ni décédé ni transplanté.

III. Etude électrophysiologique, cartographie et ablation

Une exploration électrophysiologique était réalisée soit sous neuroleptanalgie soit sous anesthésie générale. Les techniques d'étude électrophysiologique et d'ARF ont été précédemment décrites [30, 31]. Selon l'appréciation de l'opérateur, la SVP était réalisée selon un protocole standardisé avec des rafales de stimulation au niveau du ventricule droit (éventuellement associées à l'administration intraveineuse d'isoprénaline) avant et/ou après la procédure d'ARF. La TV était dite inducible lorsque la SVP déclenchait une TV soutenue durant plus de 30 secondes ou nécessitant une réduction en raison d'une défaillance hémodynamique. Les TV cliniques étaient déterminées après comparaison entre l'ECG de TV spontanées et de TV induites. L'ensemble des procédures ont été effectuées à l'aide du système de cartographie électro-anatomique CARTO (Biosense Webster®). L'ablation

épiscoparique était réalisée après ponction péricardique par voie sous-xyphoïdienne, comme cela a été décrit précédemment [32]. Les cathéters utilisés pour la cartographie et l'ablation comprenaient des cathéters standards avec extrémité flexible comportant une électrode de 4 mm de diamètre et des cathéters avec extrémité irriguée comportant une électrode de 3.5 mm de diamètre (Thermocool®, Biosense Webster®). L'ARF était pratiquée soit pendant la TV (pour les TV stables et bien tolérées), soit pendant la stimulation ventriculaire ou le rythme spontané sinusal (pour les TV instables et/ou mal tolérées).

IV. Définitions et critères de jugement

Une TV soutenue était définie comme une tachycardie naissant d'un ventricule avec une fréquence > 100 bpm persistant plus de 30 secondes ou nécessitant une intervention pour être réduite [17]. La récurrence de TV était définie comme une thérapie appropriée du DAI, ou une TV soutenue spontanée documentée par l'ECG 12 dérives, la télémétrie, le Holter ECG, ou une présentation clinique fortement évocatrice d'une récurrence (par exemple, une MSC, symptômes très évocateurs sans arguments pour une autre étiologie qu'une récurrence de TV), après l'ARF. L'orage rythmique ventriculaire était défini par plus de 3 épisodes distincts de TV soutenues en moins de 24 heures, chacun nécessitant d'être réduit par une thérapie (stimulation anti-tachycardique, choc électrique interne ou externe) [17]. Les TV incessantes correspondaient à des épisodes de TV soutenues en permanence qui récidivaient rapidement malgré des thérapies répétées à de nombreuses reprises pendant plusieurs heures afin de les réduire [17]. Les orages rythmiques ventriculaires, les TV incessantes et les TV compliquées d'une instabilité hémodynamique étaient définies comme des formes sévères d'arythmies ventriculaires. La dysfonction ventriculaire droite était définie soit par une excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) < 15 mm ou une vitesse systolique de l'anneau tricuspide (S') < 10 cm/s en échocardiographie, soit par une fraction d'éjection ventriculaire droite ≤ 40 % en imagerie par résonance magnétique ou en angioscintigraphie. La charge en TV était définie comme le nombre d'épisodes de TV soutenue ou nécessitant la délivrance de thérapies appropriées par le DAI en un an. La charge en TV était comparée, soit entre l'année précédant et l'année suivant chaque ARF pour chaque procédure (charge en TV par ARF), soit entre l'année

précédant la première ARF et l'année suivant la dernière ARF pour chaque patient (charge en TV par patient). Les patients étaient scindés en deux groupes selon leur réponse clinique à l'ensemble de la cure d'ARF : (1) le groupe des bons répondeurs, (2) le groupe des mauvais répondeurs. Les bons répondeurs étaient des patients indemnes de récurrence de TV motivant une hospitalisation, et/ou une transplantation cardiaque et/ou une MSC après la dernière ARF. Si l'un de ces trois événements survenait pendant le suivi post-ARF, les patients étaient considérés comme mauvais répondeurs. Les données collectées étaient analysées dans les deux groupes afin d'identifier de potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse clinique à la cure d'ARF sur le long terme.

V. Analyse statistique

Les variables continues avec une distribution gaussienne sont exprimées en moyenne \pm déviation standard à la moyenne. Les variables continues sans distribution gaussienne sont exprimées soit en médiane avec les écarts interquartiles [25^{ème} et 75^{ème} percentiles] ou en moyenne \pm déviation standard à la moyenne. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage (nombre) de patients. La durée de suivi correspondait à la durée entre l'ARF et la survenue d'une récurrence de TV, d'une transplantation cardiaque, d'un décès ou la date de la dernière consultation. Le taux de survie sans récurrence pour toutes les procédures a été évalué à l'aide d'une courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier. Les patients qui ont subi plusieurs ARF ont été entrés à nouveau dans l'analyse de survie après leur première récurrence et étaient suivis jusqu'à leur prochaine récurrence. Une approche étagée a été proposée pour inclure successivement les procédures dans l'analyse de survie. Ce procédé a été répété à chaque fois qu'une nouvelle ARF était réalisée pour un même patient. Dans cette première analyse, l'ensemble des procédures effectuées chez un même patient étaient considérées comme indépendantes. La charge en TV par ARF et la charge en TV par patient étaient comparées grâce au test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés. L'analyse de survie décrivant la réponse clinique à l'ensemble de la cure d'ARF était réalisée à partir de la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été menées avec les logiciels Statistical Analysis System® version 9.3 et GraphPad Prism® version 6.0.

RESULTATS

I. Population de l'étude

Les caractéristiques de la population de l'étude sont résumées dans le tableau 2. De janvier 1999 à septembre 2014, 32 patients atteints de CVDA ont bénéficié au moins une ARF de TV dans notre centre. L'âge moyen au moment de la première ARF était de 47 ± 12 ans, alors que l'âge moyen au moment du diagnostic de CVDA était de 44 ± 14 ans. Vingt-huit patients (88%) étaient des hommes. Tous les patients avaient un diagnostic certain de CVDA, excepté 2 d'entre eux qui présentaient un diagnostic très probable de CVDA. Des tests génétiques ont été prélevés pour 11 patients et une mutation pathogène d'un gène codant une protéine desmosomale était détectée chez 4 d'entre eux (36%). Bien que la majorité des patients (81%) était porteuse d'un DAI, 6 (19%) patients ne disposaient pas de DAI au cours de leur suivi. L'âge moyen au moment de l'implantation du DAI était de 46 ± 14 ans. Presque un tiers des patients avaient une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant la première ARF, mais aucun d'entre eux ne s'est présenté avec une dyspnée stade III ou IV de la classification NYHA. Une dysfonction ventriculaire droite était constatée pour 19 patients (59%) au moment de la première ARF. Les arythmies ventriculaires étaient principalement révélées par des palpitations, des syncopes ou des lipothymies. Quatorze patients (44%) se sont présentés avec une forme sévère d'arythmie ventriculaire avant la première ARF. Seuls 2 patients (6%) ne prenaient aucun médicament anti-arythmique avant la première ARF. Les bêta-bloquants étaient ceux les plus fréquemment prescrits, avant l'amiodarone et le sotalol. Tous les patients, sauf un, prenaient un traitement médicamenteux anti-arythmique après la dernière procédure d'ARF jusqu'à la fin du suivi.

Tableau 2. Caractéristiques générales des patients.

	Population totale (n = 32)
Âge (années)*	47 ± 12
Sexe masculin	88 (28)
Diagnostic de CVDA†	
Certain	94 (30)
Très probable	6 (2)
Mutation génétique pathogène	
Gène PKP 2	9 (3)
Gène DSP	3 (1)
Absente	22 (7)
Statut non déterminé	66 (21)
Classification NYHA*	
Classe I	78 (25)
Classe II	22 (7)
Classe III	0 (0)
Classe IV	0 (0)
FEVG (%)*	
FEVG > 50 %*	57 ± 9
FEVG > 50 %*	66 (21)
FEVG ≤ 50 %*	34 (11)
Dysfonction ventriculaire droite	59 (19)
Implantation d'un DAI	
Avant la première procédure d'ablation	37 (12)
Au cours du suivi	44 (14)
Pas de DAI	19 (6)
Indication du DAI (n = 26)	
TV soutenue ou orage rythmique ventriculaire§	85 (22)
Mort subite cardiaque	11 (3)
Prévention primaire	4 (1)
Médicaments anti-arythmiques avant la première procédure d'ablation	
Sotalol	31 (10)
Amiodarone	41 (13)
Béta-bloquants	91 (29)
Calcium bloqueurs	9 (3)
Flecaïnide	31 (10)
Autres anti-arythmiques	34 (11)
Pas d'anti-arythmiques	6 (2)
IEC ou ARA2	25 (8)
Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes	3 (1)
Statines	13 (4)
Présentation clinique*	
Palpitations	84 (27)
Syncopes, lipothymies	69 (22)
Dyspnée, insuffisance cardiaque	28 (9)

Angor	19 (6)
Instabilité hémodynamique	13 (4)
TV incessante† ou orage rythmique ventriculaire§	41 (13)

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard à la moyenne ou en pourcentage (nombre). *Au moment de la première procédure. †Selon les critères diagnostiques révisés en 2010 par le panel d'experts internationaux [9]. ‡Épisodes de TV soutenues en permanence qui récidivent rapidement malgré des thérapies répétées à de nombreuses reprises pendant plusieurs heures afin de les réduire. §Plus de 3 épisodes distincts de TV soutenues en moins de 24 heures, chacun nécessitant d'être réduit par une thérapie (stimulation anti-tachycardique, choc électrique interne ou externe). ARA2: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2; CVDA: Cardiomyopathie Ventriculaire Droite Arythmogène; DAI: Défibrillateur Automatique Implantable; DSP: Desmoplakine; IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensinogène; FEVG: Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche; NYHA: New York Heart Association; PKP 2: Plakophiline 2.

II. Caractéristiques des procédures d'ablation

Les caractéristiques des 55 procédures pratiquées sont résumées dans le tableau 3. Parmi les 32 patients, 18 (56%) n'ont eu qu'une seule procédure d'ARF, les autres ont subi 2 à 5 procédures d'ARF. Une moyenne de $1,7 \pm 1,0$ TV avec un cycle moyen estimé à 382 ± 97 ms étaient induites lors de la SVP en début de procédure. Les TV cliniques étaient documentées avant 53 ARF, elles avaient un cycle moyen estimé à 358 ± 84 ms. La SVP pré-ablation induisait une TV soutenue dans 93% des cas. Parmi les 88 TV inductibles par la SVP pré-ablation, 57 (65%) étaient cartographiables. En moyenne, 18 ± 11 lésions de radiofréquence étaient appliquées par procédure et localisées principalement dans les zones péri-valvulaires du ventricule droit (anneau tricuspide et infundibulum pulmonaire). Des TV soutenues étaient toujours induites à la fin de 16 procédures, alors que 50 SVP ont été pratiquées en post-ablation au total. Des TV cliniques étaient induites lors de 7 SVP post-ablation, soit un taux d'échec de procédure estimé à 13%. Deux procédures (4%) ont été menées par voie épiscopordique, mais un substrat épiscopordique était évoqué selon les données électrophysiologiques pour 28 d'entre elles (56%). Pour la première ARF épiscopordique réalisée en mars 2012, une récurrence de TV était constatée dans les 48 heures post-procédure. Une ARF endocardique complémentaire était proposée 2 mois plus tard et aucune récurrence de TV n'est survenue jusqu'à la fin du suivi pour ce patient. Pour la deuxième ARF épiscopordique effectuée en septembre 2014, aucune récurrence de TV n'était répertoriée sur le suivi (à court terme).

Tableau 3. Caractéristiques des procédures d'ablation.

	Total des procédures (n = 55)
Orage rythmique ventriculaire avant la procédure	36 (20)
TV clinique documentée* avant la procédure	96 (53)
Nombre de morphologies de TV cliniques documentées* avant la procédure	
0	4 (2)
1	56 (31)
2	31 (17)
3	4 (2)
4	5 (3)
Morphologies des TV cliniques documentées* avant la procédure	100 (69)
Retard gauche et axe supérieur	33 (23)
Retard gauche et axe inférieur	54 (37)
Retard droit	7 (5)
Indéterminée et atypique	6 (4)
Cycle de la TV clinique (ms)	358 ± 84
TV soutenue monomorphe inducible avant l'ablation†	93 (50)
TV clinique soutenue monomorphe inducible avant l'ablation†	85 (46)
Nombre de TV soutenues monomorphes inducibles avant l'ablation†	
0	7 (4)
1	46 (25)
2	32 (17)
3	7 (4)
4	6 (3)
5	2 (1)
Cycle de la TV induite (ms)	382 ± 97
Utilisation d'isoprénaline pendant la SVP	36 (20)
Ablation par radiofréquence en TV seulement	27 (15)
Ablation par radiofréquence en rythme sinusal seulement	27 (15)
Ablation par radiofréquence en TV et en rythme sinusal	42 (23)
Ablation par radiofréquence pendant la stimulation ventriculaire droite seulement	4 (2)
Ablation par radiofréquence avec uniquement des TV cartographiables	60 (33)
Ablation par radiofréquence avec uniquement des TV non cartographiables‡	33 (18)
Ablation par radiofréquence avec des TV cartographiables et non cartographiables	7 (4)
Nombre de TV cartographiables	
0	35 (19)
1	36 (20)
2	22 (12)
3	5 (3)
4	2 (1)
Nombre de TV non cartographiables‡	
0	53 (29)
1	25 (14)
2	18 (10)
3	2 (1)
4	2 (1)

Cicatrice endocardique	87 (48)
Substrat épicardique suspecté§	51 (28)
Ablation de TV par voie épicardique	4 (2)
Zones traitées	
Infundibulum du ventricule droit	31 (17)
Paroi libre du ventricule droit	56 (31)
Apex du ventricule droit	9 (5)
Paroi inférieure du ventricule droit	47 (26)
Septum interventriculaire	9 (5)
Ventricule gauche	18 (10)
Durée de la procédure (minutes)	196 ± 78
Durée de la fluoroscopie (minutes)	31 ± 26
Lésions de radiofréquence (nombre)	18 ± 11
Nombre de procédures d'ablation par patient	
1	56 (18/32)
2	25 (8/32)
3	6 (2/32)
4	9 (3/32)
5	3 (1/32)
TV non soutenues monomorphes induites après ablation	68 (34/50)
TV soutenues monomorphes toujours inductibles après ablation	32 (16/50)
TV clinique inductible après ablation	44 (7/16)
TV différente de la TV clinique inductible après ablation	56 (9/16)
Aucune SVP pratiquée après ablation	9 (5/55)

Les données sont exprimées en moyenne ± déviation standard à la moyenne ou en pourcentage (nombre). *TV apparue spontanément dont la morphologie et la fréquence sont enregistrées sur un ECG 12 dérivations. †Une procédure n'a pas été précédée d'une SVP parce que le patient présentait un orage rythmique ventriculaire dans le laboratoire d'électrophysiologie. ‡Les TV non cartographiables ne permettent pas l'exploration de plusieurs sites pour définir leur séquence d'activation ou réaliser une cartographie par entraînement. Cela peut être dû à : une instabilité hémodynamique qui requiert une réduction immédiate de la TV, une transition spontanée ou induite par la stimulation vers d'autres morphologies, ou des interruptions répétées pendant la cartographie. §Un substrat épicardique était évoqué par l'électrophysiologiste au cours de la procédure. || Une TV monomorphe a une morphologie de QRS stable d'un cycle à l'autre. ECG: Electrocardiogramme; ms: millisecondes; SVP: Stimulation ventriculaire programmée; TV: Tachycardie ventriculaire.

III. Complications

Des complications graves sont survenues au décours de 2 procédures. Dans le premier cas, un épanchement péricardique compressif et un hémothorax sont apparus rapidement en post-ARF. Les épanchements péricardique et pleural ont été drainés par voie percutanée et la patiente a été surveillée en unité de soins intensifs cardiologiques pendant 48 heures. Elle a présenté quelques jours plus tard une thrombose veineuse profonde ilio-fémorale. La situation a évolué favorablement, aucun geste de chirurgie cardio-thoracique n'a été nécessaire et une deuxième ARF a été proposée trois mois plus tard en raison d'une récurrence précoce de TV. Aucune complication n'a été observée lors de la deuxième procédure. Dans le second cas, le patient a présenté une fistule artériovoineuse au niveau de la voie d'abord en post-ARF, qui a nécessité un traitement chirurgical. Aucune complication n'a été constatée après les 2 procédures d'ARF épiscopales. Aucun cas d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral n'a été répertorié.

IV. Impact de l'ablation par cathéter sur les récurrences de TV

La durée moyenne de suivi était de 74 ± 51 mois (médiane à 68 mois). La survie sans récurrence de TV pour les 55 procédures pratiquées sur l'ensemble des patients est illustrée dans la figure 2. Les taux de survie sans récurrence de TV après une procédure d'ARF étaient de 37,1% (intervalle de confiance à 95% entre 24,3 et 49,8), de 24% (intervalle de confiance à 95% entre 11,5 et 34,7), de 21,6% (intervalle de confiance à 95% entre 9,2 et 31,8), et de 18,9% (intervalle de confiance à 95% entre 6,6 et 28,6) à 1, 2, 5 et 10 ans, respectivement. Ils étaient de 75% à 0,4 mois, de 50% à 3,1 mois, et de 25% à 23 mois. La durée moyenne de suivi sans récurrence de TV était de $7,3 \pm 15,8$ mois (médiane à 1,1 mois; avec des valeurs comprises entre 0,01 et 90,7 mois) parmi les 42 ARF suivies d'une récurrence de TV.

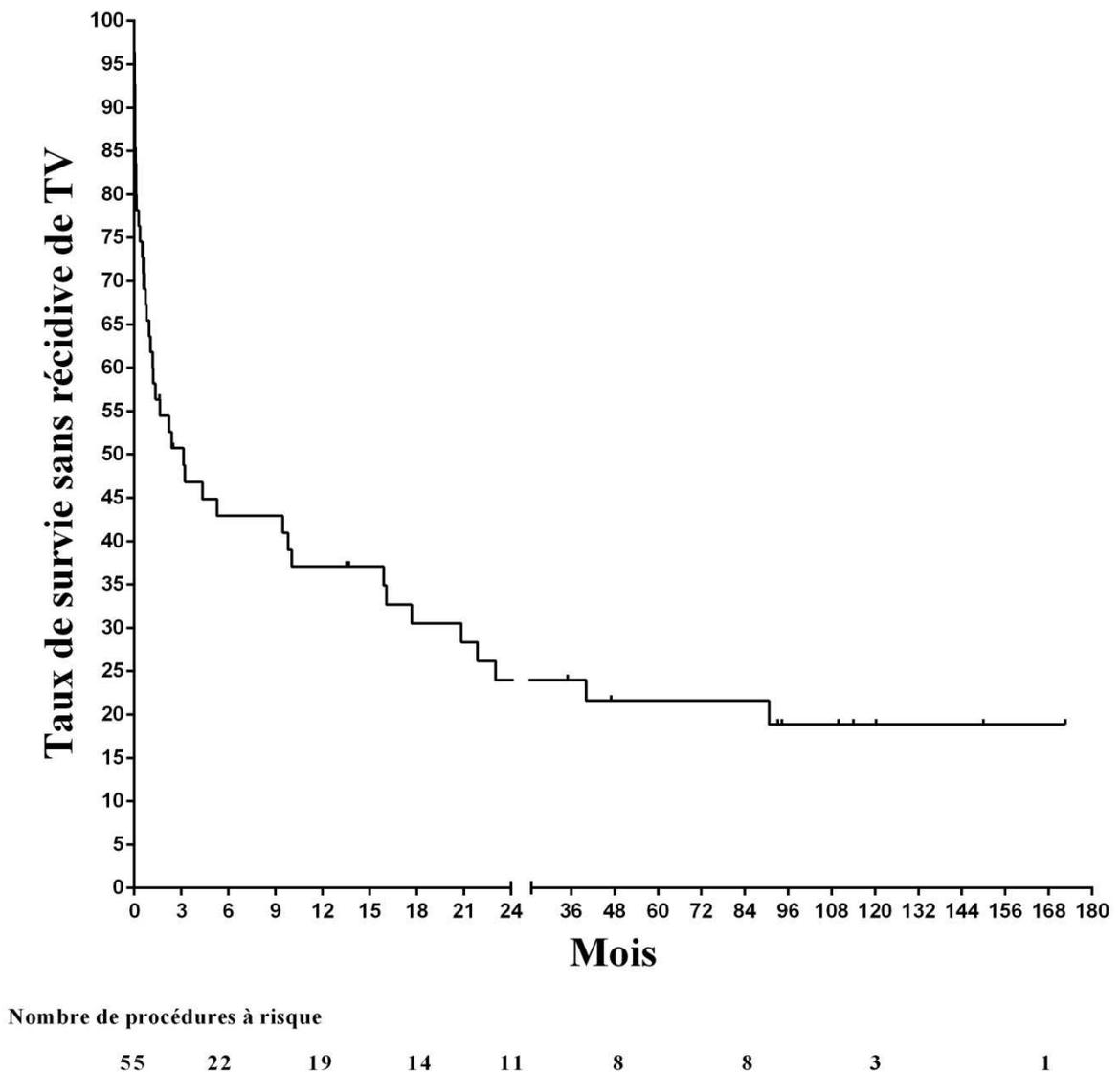


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence de TV pour l'ensemble des procédures d'ablation.

Le tableau sous le graphique répertorie le nombre de procédures à risque au début de l'intervalle de temps qui correspond en abscisse. TV signifie tachycardie ventriculaire.

V. Impact de l'ablation par cathéter sur la charge en TV

Des données détaillées concernant la fréquence des TV soutenues avant la première ARF étaient disponibles pour 29 patients. Deux patients avaient présenté des symptômes inquiétants (syncope, insuffisance cardiaque) et des épisodes de TV rapides non soutenues au Holter ECG. De nombreux épisodes de rythme idioventriculaire (avec une fréquence comprise entre 90 et 100 bpm) étaient symptomatiques et documentés au Holter ECG pour un autre patient, malgré le traitement médicamenteux anti-arythmique. Pour ces trois patients, l'ARF a été proposée bien qu'aucune TV soutenue n'ait été documentée. Ils ont donc été exclus pour l'analyse comparative de la charge en TV. La figure 3 montre la charge en TV par ARF. La fréquence des épisodes de TV soutenue était significativement réduite après l'ARF (moyenne de $15,9 \pm 50,8$ épisodes de TV par an; médiane à 3 épisodes de TV par an [0 à 8]) par rapport à la période précédant l'ARF (moyenne de $31,1 \pm 58,7$ épisodes de TV par an; médiane à 6 épisodes de TV par an [2 à 32]). La figure 4 illustre la charge en TV par patient. La fréquence des épisodes de TV soutenue était significativement réduite après la cure complète d'ARF (moyenne de $2,8 \pm 4,5$ épisodes de TV par an; médiane à 1 épisode de TV par an [0 à 4]) par rapport à la période précédant la première procédure (moyenne de $14,7 \pm 44,6$ épisodes de TV par an; médiane à 3 épisodes de TV par an [1 à 8]).

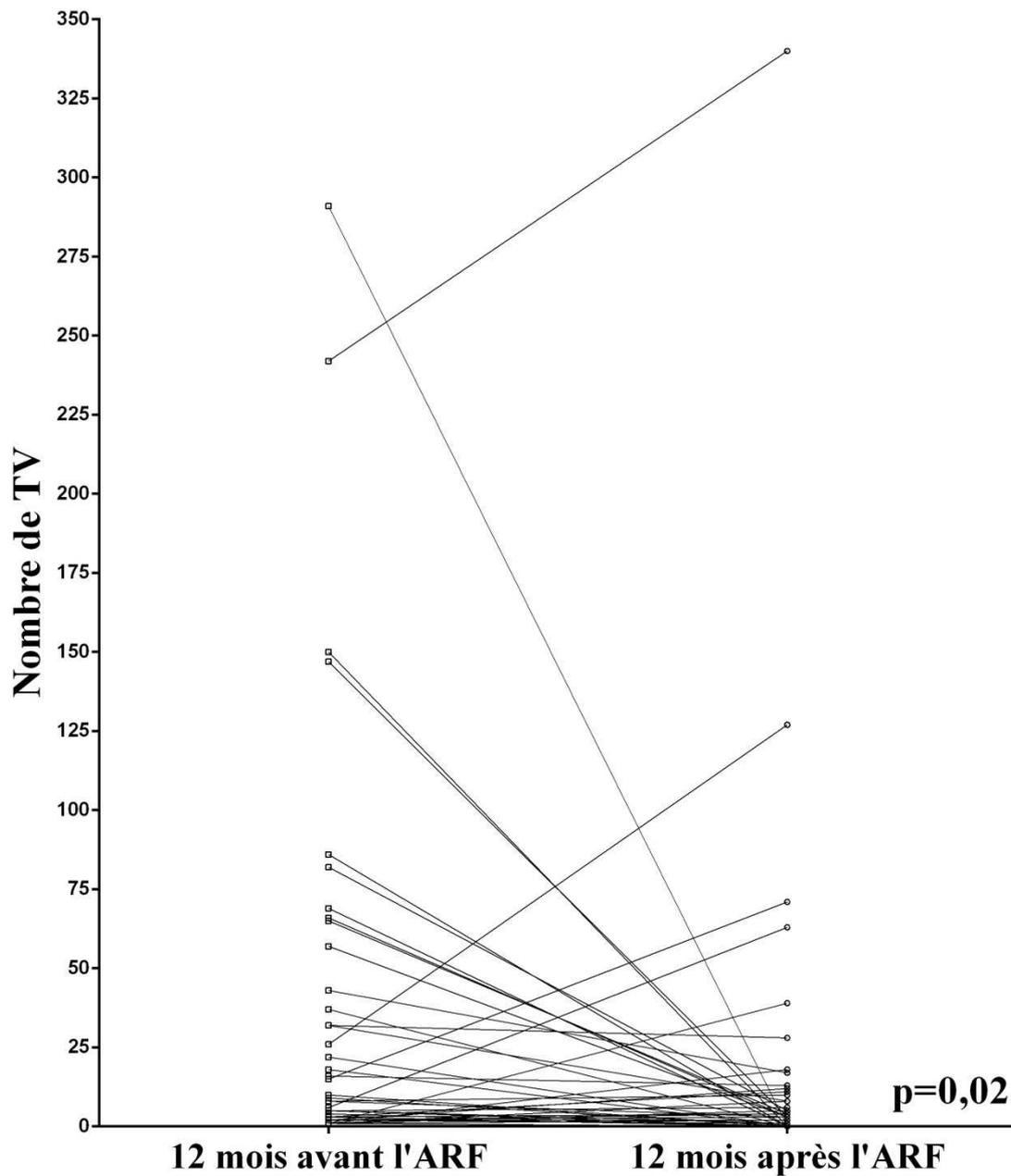


Figure 3. Comparaison de la fréquence des épisodes de TV soutenue un an avant et un an après chaque procédure d'ablation.

Analyse statistique avec le test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés. ARF signifie ablation par radiofréquence; TV, tachycardie ventriculaire.

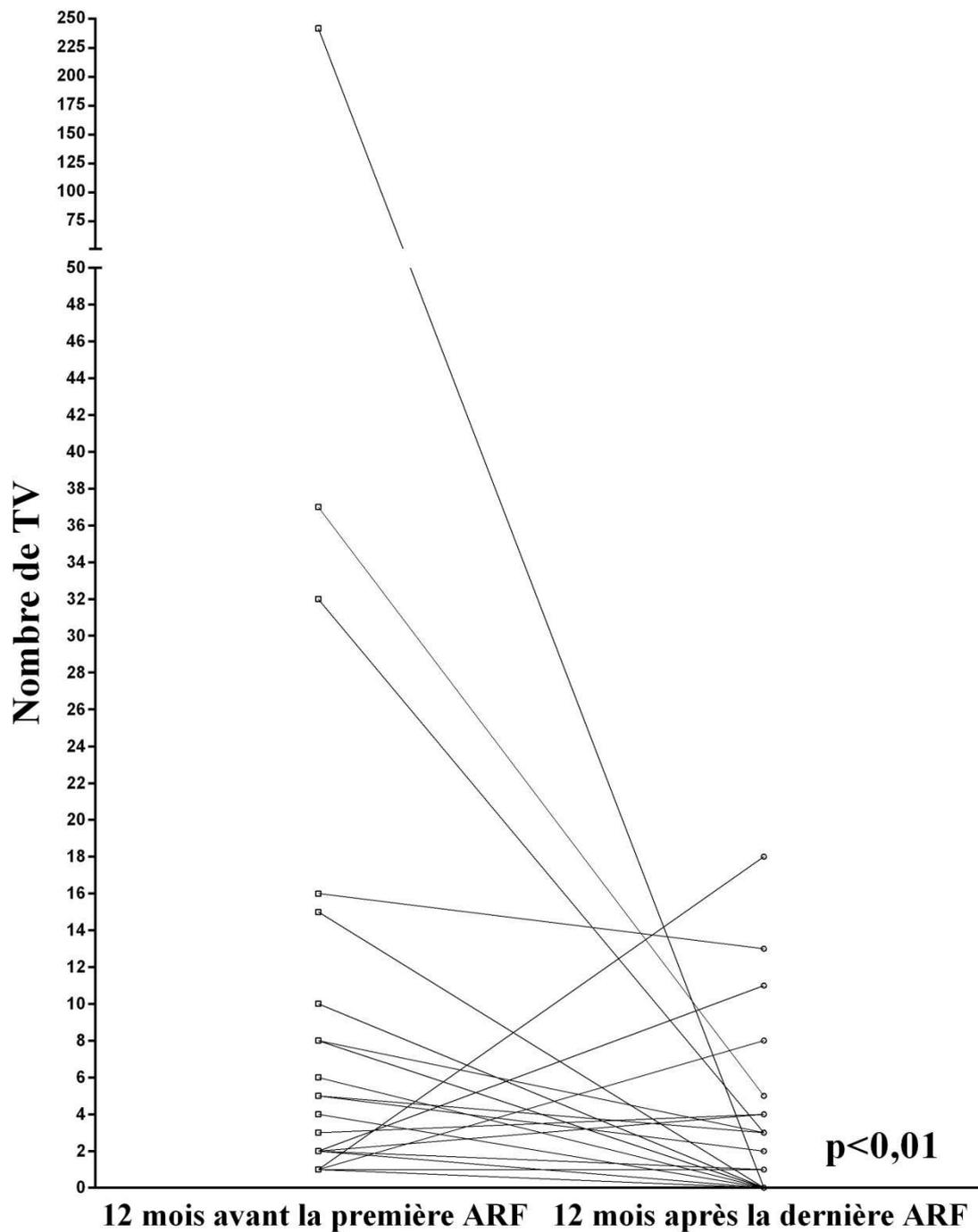
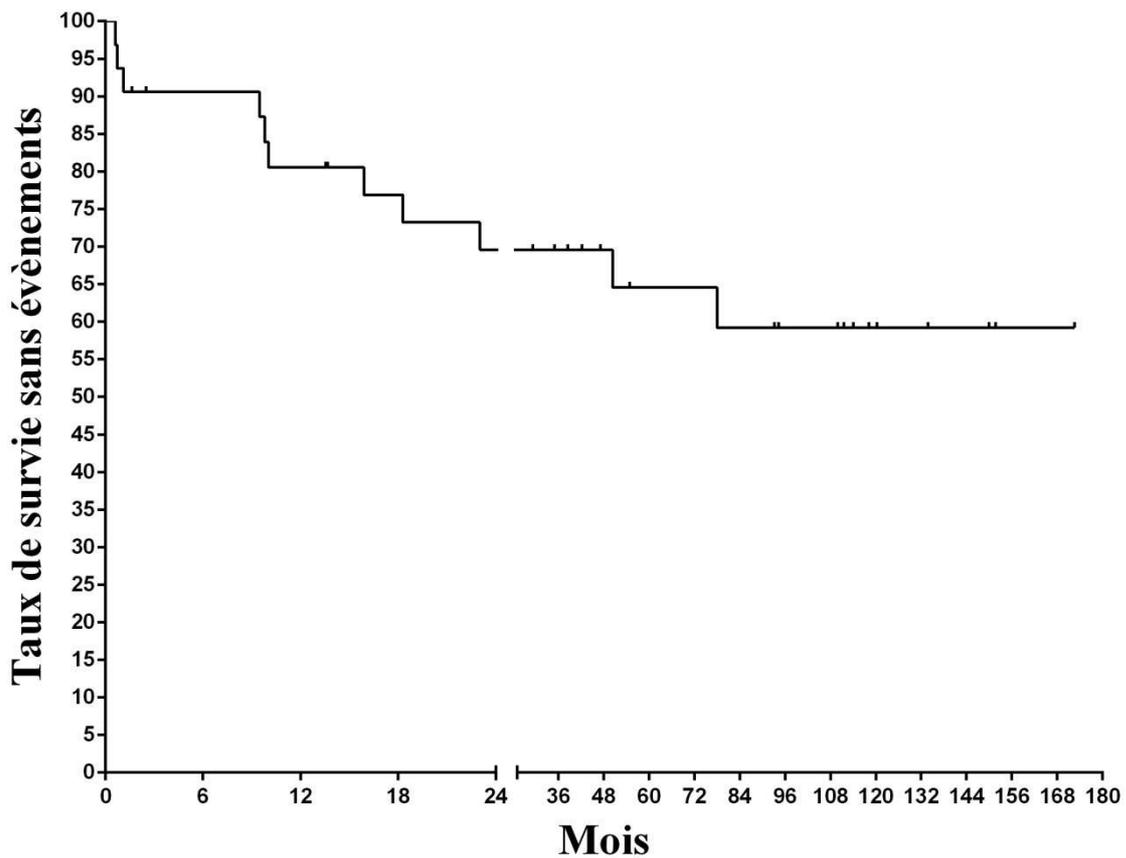


Figure 4. Comparaison de la fréquence des épisodes de TV soutenue un an avant et un an après l'ensemble de la cure d'ablation pour chaque patient.

Analyse statistique avec le test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés. ARF signifie ablation par radiofréquence; TV, tachycardie ventriculaire.

VI. Réponse clinique à la cure complète d'ablation par cathéter

La durée de suivi était de 58 ± 54 mois en moyenne (médiane à 40 mois) jusqu'à la survenue d'un évènement ou la censure des données. La réponse clinique à l'ensemble de la cure d'ARF pour les 32 patients est illustrée dans la figure 5. Les taux de survie sans récurrence de TV motivant une hospitalisation ou une transplantation cardiaque et sans MSC après la cure complète d'ARF étaient de 80,6% (intervalle de confiance à 95% entre 61,7 et 90,8), de 69,6% (intervalle de confiance à 95% entre 49,5 et 82,9), de 64,6% (intervalle de confiance à 95% entre 43,6 et 79,5), et de 59,2% (intervalle de confiance à 95% entre 37,5 et 75,6) à 1, 2, 5 et 10 ans, respectivement. Le groupe de mauvais répondeurs était constitué de 11 patients, dont les principales caractéristiques sont détaillées dans les tableaux 4 et 5. Les quelques variables pressenties comme de potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse clinique à la cure complète d'ARF sont exposées dans le tableau 5. Un âge jeune, l'absence de traitement par amiodarone, une histoire familiale de CVDA, l'absence de signes d'insuffisance cardiaque, la nécessité d'utiliser l'isoprénaline pour induire des TV lors de la SVP et une faible charge de TV cartographiables avant la première procédure d'ARF étaient plus fréquentes dans le groupe des bons répondeurs. Ces variables semblaient être associées à une bonne réponse clinique après la cure complète d'ARF.



Nombre de sujets à risque

32 28 24 21 19 14 11 5 1

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence de TV motivant soit une hospitalisation, soit une transplantation cardiaque ou compliquée d'une mort subite cardiaque après la cure complète d'ablation par cathéter pour l'ensemble des patients.

Le tableau sous le graphique répertorie le nombre de patients à risque au début de l'intervalle de temps qui correspond en abscisse. TV signifie tachycardie ventriculaire.

Tableau 4. Evènements cliniques au cours du suivi des patients mauvais répondeurs à la cure complète d'ablation par cathéter.

Mauvais répondeurs Numéro	Suivi* (Mois)	Porteur de DAI†	Hospitalisation pour récurrence de TV	Orage Rythmique	CEI approprié	Mort Subite Cardiaque	Résultat en fin de suivi
1	1,1	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Transplantation cardiaque
2	50,3	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
3	78	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Transplantation cardiaque
4	9,5	Non	Oui	Oui	-	Oui	Mort subite cardiaque
5	23	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
6	18,3	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
7	0,7	Non	Oui	Non	-	Non	Décès causé par une bactériémie nosocomiale
8	9,8	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
9	15,9	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
10	0,6	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
11	10	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Renforcement des médicaments anti-arythmiques
Moyenne ±DS	19,8 ±23,9	-	-	-	-	-	-
Médiane [EIQ]	10 [1,1-23]	-	-	-	-	-	-

Pourcentage (F)	-	81,8 (9)	100 (11)	81,8 (9)	77,8 (7/9)	9,1 (1)	-
-----------------	---	----------	----------	----------	------------	---------	---

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard à la moyenne, en médiane [écart interquartile] ou en pourcentage (fréquence). *Suivi après la cure complète d'ablation jusqu'à la survenue du premier évènement. †Après la dernière procédure d'ablation par cathéter. CEI: Choc électrique interne; DS: Déviation standard; EIQ: Ecart interquartile; F: Fréquence; TV: Tachycardie ventriculaire.

Tableau 5. Caractéristiques détaillées des patients mauvais répondeurs et synthèse des données concernant les patients avec une bonne réponse clinique à la cure complète d'ablation par cathéter.

Mauvais répondeurs Numéro	Suivi* (Mois)	Âge†	Sexe‡	HF	Syncope †	IC†	FEVG (%)	Amiodarone †	TVI†	Isoprénaline†	>1 TVC†
1	55,6	37,2	Oui	Non	Non	Oui	60	Oui	Oui	Non	Oui
2	147	67,1	Non	Non	Non	Non	75	Oui	Oui	Non	Oui
3	126,8	56,1	Oui	Non	Non	Oui	64	Oui	Oui	Non	Non
4	9,7	40,6	Oui	Non	Non	Oui	64	Non	Oui	Oui	Non
5	70,5	52,5	Oui	Non	Non	Oui	43	Oui	Oui	Non	Oui
6	108,6	54,2	Oui	Non	Oui	Oui	45	Non	Oui	Non	Non
7	1,7	72	Oui	Non	Non	Non	60	Oui	Oui	Non	Non
8	73,8	53,4	Oui	Non	Non	Oui	53	Oui	Oui	Non	Oui
9	98,2	70,9	Oui	Non	Non	Non	50	Oui	Oui	Non	Non
10	67,2	35,6	Oui	Non	Oui	Non	45	Non	Oui	Non	Oui
11	30,3	40,9	Oui	Non	Oui	Non	55	Non	Non	Oui	Non
Moyenne ±DS	71,8 ±46,4	52,8 ±13,2	-	-	-	-	55,8 ±9,9	-	-	-	-
Médiane	70,4	53,4	-	-	-	-	55	-	-	-	-

[EIQ]	[30,3-108,6]	[40,6-67,1]	[45-64]								
Pourcentage (F)	-	-	91 (10)	0 (0)	27,2 (3)	54,5 (6)	-	63,6 (7)	90,9 (10)	18,2 (2)	45,5 (5)
Bons répondeurs (n=21)											
Moyenne ±DS	84,6 ±58,2	43,4 ±10,8	-	-	-	-	57,9 ±8,6	-	-	-	-
Médiane [EIQ]	94,3 [35-137]	44,4 [34,5-50]	-	-	-	-	60 [50-65]	-	-	-	-
Pourcentage (F)	-	-	86,7 (18)	28,6 (6)	14,3 (3)	14,3 (3)	-	28,6 (6)	85,7 (18)	52,4 (11)	9,5 (2)

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard à la moyenne, en médiane [écart interquartile] ou en pourcentage (fréquence). *Suivi après la cure complète d'ablation par cathéter. †Avant la première procédure d'ablation par cathéter. ‡Sexe masculin. DS: Déviation standard; EIQ: Ecart interquartile; F: Fréquence; FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche; HF: Histoire familiale de cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène; IC: Insuffisance cardiaque; n: nombre; TV: Tachycardie ventriculaire; TVC: Tachycardie ventriculaire cartographiable; TVI: Tachycardie ventriculaire inductible.

DISCUSSION

Cette étude reflète les conditions de prise en charge des patients atteints de CVDA subissant une ablation par cathéter de TV dans la pratique clinique courante. Nos objectifs étaient de s'assurer que les résultats obtenus dans notre pratique étaient similaires aux rares données publiées récemment et d'identifier de potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse à la cure complète d'ablation sur le long terme. Trois points sont à souligner. Premièrement, les résultats confirment des taux élevés de récurrences de TV après une seule ARF, qui surviennent majoritairement dans les 6 mois suivant la procédure chez les patients atteints de CVDA. Deuxièmement, non seulement la charge en TV est significativement réduite après une seule ARF, mais elle l'est aussi après la cure complète d'ARF chez les patients atteints de CVDA. Troisièmement, ce travail suggère les variables : âge, traitement par amiodarone, histoire familiale de CVDA, signes d'insuffisance cardiaque, utilisation d'isoprénaline lors de la SVP et charge en TV cartographiables avant la première ARF comme potentiels facteurs prédictifs de bonne réponse clinique à l'ensemble de la cure d'ablation par cathéter.

I. Population de l'étude et caractéristiques des procédures d'ablation

Les patients observés au sein de cette cohorte présentaient des formes particulièrement sévères de CVDA. Par rapport aux précédentes études [27,28,29 et 33], les patients avaient un âge moyen plus élevé avant la première ARF (6 à 14 ans de plus selon les études) et les hommes étaient plus représentés dans notre population. En accord avec les données rapportées par Dalal et al. [28], 1/5^{ème} des patients de l'étude n'étaient pas porteurs d'un DAI pendant le suivi (refus des patients, interruption prématurée du suivi, indication non retenue). Une MSC est à

déplorer parmi les 6 patients concernés. Les tests génétiques ont été peu pratiqués et seulement des mutations pathogènes pour les gènes de la desmoplakine et de la plakophiline 2 ont été identifiées. Dans presque la moitié des cas, la procédure d'ARF a été réalisée dans un contexte d'arythmie ventriculaire sévère menaçant le pronostic vital du patient. Les morphologies de TV cliniques étaient majoritairement à type de retard gauche, avec quelques tracés montrant un retard droit ou une morphologie indéterminable. Cela coïncidait avec l'application de lésions de radiofréquence localisées principalement au niveau de l'infundibulum pulmonaire et de la zone péri-tricuspidale. Au cours des procédures, en moyenne, un faible nombre de lésions par radiofréquence a été délivré en comparaison aux nombres de lésions appliquées par Verma et al. [27]. Une approche exclusivement par voie endocardique a été pratiquée jusqu'en 2012. Ensuite, une approche combinée endocardique/épicardique a été développée, en accord avec les données encourageantes rapportées à cette époque dans la littérature [29,33,34,35,36]. Les deux patients traités avec cette stratégie n'ont pas présenté de récurrence de TV jusqu'à la fin du suivi. L'ablation par cathéter de TV était une procédure sûre entre des mains expérimentées avec un faible taux de complications majeures. Aucun décès lié à la procédure n'a été recensé.

II. Impact de l'ablation par cathéter sur les récurrences de TV

La durée de suivi des patients était l'une des plus longues décrites en comparaison aux 27 mois, 37 mois, 34 mois et 72 mois de suivi moyen rapportés par Marchlinski et al. [26], Verma et al. [27], Dalal et al. [28] et Philips et al. [29] respectivement. Les résultats constatés en termes de récurrence de TV après une procédure d'ARF étaient similaires à ceux obtenus dans de grands registres Nord-Américains [29]. Parmi toutes les procédures, seulement 19% étaient indemnes de la moindre récurrence de TV après 10 ans de suivi. La majorité des récurrences apparaissait dans les 6 mois post-ARF. Cependant, les taux de récurrences de TV à très court terme étaient plus importants que dans les précédentes publications [26,27,28,29,33]. Il y a plusieurs explications potentielles. Premièrement, la population de notre cohorte était plus âgée que dans les autres études. Les patients ont donc pu être exposés à une

charge en arythmie ventriculaire plus importante avant que les ARF n'aient été pratiquées. Par conséquent, cela a pu aboutir à un remodelage électrique et structurel du myocarde plus prononcé. Effectivement, Riley et al. [37] ont montré qu'une dilatation progressive du ventricule droit est très fréquente bien que la taille de la cicatrice endocardique progresse peu, chez des patients atteints de CVDA subissant plusieurs ablations de TV successives. L'ARF a probablement été proposée à un stade plus avancé de la maladie pour nos patients. Deuxièmement, le but principal de la procédure était dans près de la moitié des cas de traiter une forme sévère d'arythmie ventriculaire. Pendant ces procédures pratiquées sur des patients très fragiles, il était choisi de traiter uniquement la TV clinique. Une stratégie d'ablation agressive n'était pas réalisée d'emblée. Pour finir, peu de patients ont bénéficié d'une stratégie combinée endocardique/épicardique, qui semble fournir de meilleurs résultats qu'une approche endocardique exclusive [29,33,34,35,36].

III. Impact de l'ablation par cathéter sur la charge en TV

Bien que l'ARF soit indiquée pour limiter les TV chez les patients atteints de CVDA, peu d'études ont évalué la charge en TV avant et après ablation dans cette pathologie [29,33,38]. Aussi bien dans cette étude que dans les précédentes, la charge en TV était significativement réduite lorsqu'on comparait le nombre d'épisodes de TV soutenues un an avant et un an après chaque procédure. Pour les patients sans DAI, une présentation clinique hautement susceptible d'être une récurrence de TV (par exemple, une MSC ou récurrence de symptômes évocateurs sans arguments pour une autre étiologie) était considérée comme une récurrence d'épisode de TV soutenue, même s'il n'y avait aucune documentation électrocardiographique, afin de ne pas sous-estimer la charge en arythmie ventriculaire. La charge en TV avant la procédure était 2 à 6 fois plus élevée dans notre cohorte par rapport à celles rapportées dans les populations de Philips et al. [29,33].

De plus, la charge en TV était aussi significativement réduite lorsqu'on comparait le nombre d'épisodes de TV soutenues un an avant et un an après la cure complète d'ARF pour chaque patient; bien que la période de temps, qui s'est écoulée entre la première et la dernière procédure, ait pu avoir un effet négatif sur l'évolution

de la maladie. Une nouvelle approche évaluant l'effet de l'ensemble des procédures d'ablation pour chaque patient plutôt que l'efficacité d'une seule procédure isolée a été proposée. Son principal avantage est d'estimer l'efficacité de la cure complète d'ablation par cathéter dans la prise en charge des patients atteints de CVDA, au lieu de se concentrer sur les résultats d'une seule procédure d'ARF. C'est pourquoi la réduction significative de la charge en TV par patient semble être un critère de jugement plus pertinent et justifie pleinement le traitement des TV à répétition par l'ARF, même si les récurrences de TV sont fréquentes après ablation.

IV. Réponse clinique à la cure complète d'ablation par cathéter

La cure complète d'ablation par cathéter était un succès pour plus de deux tiers des patients, qui étaient indemnes d'évènements cliniques significatifs pendant un suivi sur le long terme. D'après nos connaissances, ce critère de jugement composite n'a jamais été employé dans d'autres études pour évaluer les résultats de l'ablation par cathéter dans la CVDA. Effectivement, les récurrences de TV et la charge en TV sont les critères de jugement habituellement utilisés [26,27,28,29,33]. Cependant, les récurrences de TV ne sont pas systématiquement à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients. Elles peuvent être rapidement maîtrisées par des salves de stimulation anti-tachycardique non ressenties chez les patients porteurs de DAI. D'autres récurrences de TV sont interrompues par les médicaments anti-arythmiques. Par conséquent, ce critère de jugement composite a été proposé afin de différencier les récurrences de TV menaçantes et les récurrences TV maîtrisables. Il permettrait ainsi d'avoir une évaluation plus précise du bénéfice sur le long terme procuré par la cure d'ARF.

Malheureusement, il n'était pas possible d'identifier les facteurs prédictifs d'une bonne réponse clinique à la cure complète d'ablation sur le long terme. Cela est lié au faible effectif de notre cohorte. A l'opposé des données récentes de Philips et al. [33], un jeune âge au moment de la première ARF semblait être associé à de meilleurs résultats. Cela était cohérent avec le fait que les patients, qui n'étaient pas traités par amiodarone et qui ne présentaient pas de signes d'insuffisance cardiaque avant la première ARF, bénéficiaient le plus souvent des effets de la cure complète

d'ARF sur le long terme. L'ARF était fréquemment proposée comme une solution de dernier recours pour les patients traités par amiodarone, après l'échec de plusieurs traitements anti-arythmiques. L'insuffisance cardiaque avant la première procédure était également le marqueur d'un stade plus avancé de la maladie arythmogène. Dans l'étude de Bhonsale et al. [39], le statut de *propositus* (définissant une personne diagnostiquée comme atteinte CVDA en l'absence d'histoire familiale de CVDA) était prédictif de la délivrance de thérapies appropriées par le DAI proposé en prévention primaire. Seulement 9% des patients qui avaient une histoire familiale de CVDA avaient reçu des thérapies appropriées. De même, Corrado et al. [40] et des études familiales à grande échelle [41] ont montré que la majorité des parents proches atteints d'une CVDA diagnostiquée dans le cadre d'un dépistage familial présentait des formes plus bénignes de CVDA. Dans notre étude, aucun des 6 patients avec une histoire familiale de CVDA ne présentait de TV incoercibles au cours du suivi post-ARF. L'hyperexcitabilité ventriculaire induite par la SVP et le nombre de TV cartographiables avant la première procédure d'ARF sont des données électrophysiologiques potentiellement pertinentes pour prédire les résultats de l'ablation à long terme. Les patients pour qui il est possible d'induire des TV soutenues sans l'administration d'isoprénaline lors de la SVP précédant la première ARF pourraient présenter plus facilement des TV spontanées au cours du suivi que ceux pour qui il est nécessaire d'administrer de l'isoprénaline pour induire des TV. De plus, le risque d'être confronté à une cure complète d'ablation complexe est augmenté lorsque la première SVP identifie de nombreuses TV cartographiables.

V. Implications cliniques

Les récurrences de TV en post-ablation sont fréquentes chez les patients atteints de CVDA, bien que les résultats soient améliorables grâce à une approche combinée par voie endocardique/épicardique [33]. Par conséquent, l'ablation par cathéter ne doit pas être considérée comme un traitement curatif dans la prise en charge des arythmies ventriculaires des patients atteints de CVDA. L'implantation d'un DAI n'est pas une option et doit être systématiquement proposée pour prévenir la MSC dans cette sous-population à haut risque. L'ablation de TV réduit considérablement la charge en TV et devrait être envisagée le plus tôt possible comme une option

thérapeutique pour les patients victimes de récidives de TV réfractaires. Plusieurs procédures peuvent être nécessaires avant d'obtenir un bon résultat. Aucun facteur prédictif d'un bénéfice à long terme de la cure d'ablation dans la CVDA n'a été clairement identifié jusqu'à maintenant.

VI. Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective soumise aux biais habituels de ce type d'étude. Deuxièmement, beaucoup de patients étaient orientés vers notre institution, considérée comme un centre de référence, ce qui a pu engendrer un biais de sélection. Troisièmement, peu de patients ont bénéficié d'une approche combinée par voie endocardique/épicardique, qui tend à devenir la stratégie d'ablation de référence pour les patients atteints de CVDA. Quatrièmement, étant donné le faible effectif, un manque de puissance ne permet pas d'identifier des facteurs prédictifs indépendants du bénéfice à long terme de la cure d'ablation. Les facteurs prédictifs potentiels évoqués n'ont qu'une valeur exploratoire. Tous ces problèmes pourraient être partiellement résolus par un essai thérapeutique prospectif, multicentrique et randomisé, difficile à concevoir et à mener pour une maladie rare comme la CVDA.

CONCLUSION

L'ablation par cathéter est une part importante du traitement des arythmies ventriculaires pour les patients atteints de CVDA. En accord avec les données publiées, les récurrences de TV sont fréquentes en post-ablation lorsqu'une approche par voie endocardique exclusive est pratiquée. Malgré cela, la charge en TV et les hospitalisations pour TV incoercibles sont considérablement réduites par une cure complète d'ARF. Aucun facteur prédictif de la réponse clinique à la cure d'ablation de TV n'a été identifié pour les patients atteints de CVDA. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'apport des stratégies d'ablation combinant les voies d'abord endocardique et épicaudique et afin d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse clinique à l'ablation de TV sur le long terme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982 Feb;65(2):384-98.
- [2] Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004 Dec;97(3):499-501.
- [3] Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1289-300.
- [4] Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 May;5(5):258-67.
- [5] Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Cardiovasc Pathol*. 2001 May-Jun;10(3):109-17.
- [6] La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(8):998-1006.
- [7] Saffitz JE. Arrhythmogenic cardiomyopathy: advances in diagnosis and disease pathogenesis. *Circulation*. 2011 Oct 11;124(15):e390-2.
- [8] Gomes J, Finlay M, Ahmed AK, et al. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(15):1942-53.
- [9] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806-14.
- [10] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
- [11] Tandri H, Calkins H. Ventricular Tachycardias in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. In: Zipes D and Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Melony D: Elsevier Saunders, 2014. p 885-94.
- [12] Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1799-806. Epub 2006 Oct 9.

- [13] Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2807-16.
- [14] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
- [15] Santangeli P, Di Biase L, Al-Hamad A and Natale A. Catheter Ablation: Clinical Aspects. In: Zipes D and Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Melony D: Elsevier Saunders, 2014. p 1209-24.
- [16] Buch E, Boyle NG and Shivkumar K. Catheter Ablation: Technical Aspects. In: Zipes D and Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Melony D: Elsevier Saunders, 2014. p 1199-207.
- [17] Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Europace*. 2009 Jun;11(6):771-817.
- [18] Reddy VY. Mapping and Imaging. In: Zipes D and Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Melony D: Elsevier Saunders, 2014. p 581-93.
- [19] Philips B, Madhavan S, James C, et al. High prevalence of catecholamine-facilitated focal ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):160-6.
- [20] Fernández-Armenta J, Andreu D, Penela D, et al. Sinus rhythm detection of conducting channels and ventricular tachycardia isthmus in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014 May;11(5):747-54.
- [21] Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2366-72.
- [22] Polin GM, Haqqani H, Tzou W, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to identify epicardial substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2011 Jan;8(1):76-83.
- [23] Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1879-84.
- [24] Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3823-32.
- [25] Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Jun;6(3):562-8.

- [26] Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2293-8.
- [27] Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3209-16.
- [28] Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 31;50(5):432-40.
- [29] Philips B, Madhavan S, James C, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):499-505.
- [30] Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1647-70.
- [31] Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):81-92.
- [32] Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996 Jun;7(6):531-6.
- [33] Philips B, Te Riele AS, Sawant A, et al. Outcomes and VT Recurrence Characteristics after Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014 Dec 18. pii: S1547-5271(14)01473-8.
- [34] Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):366-75.
- [35] Schmidt B, Chun KR, Baensch D, Antz M, Koektuerk B, Tilz RR, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm*. 2010 Dec;7(12):1746-52.
- [36] Bai R, Di Biase L, Shivkumar K et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Aug;4(4):478-85.
- [37] Riley MP, Zado E, Bala R, et al. Lack of uniform progression of endocardial scar in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Aug;3(4):332-8.

- [38] Reithmann C, Hahnefeld A, Remp T, Dorwarth U, Dugas M, Steinbeck G, Hoffmann E. Electroanatomic mapping of endocardial right ventricular activation as a guide for catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jun;26(6):1308-16.
- [39] Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27;58(14):1485-96.
- [40] Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1144-52.
- [41] Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2226-33.

ANNEXES

Annexe 1 : Article proposé pour publication du travail

Catheter Ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from a French monocentric registry

Z. Souissi (1), S. Boulé (1), F. Brigadeau (1), C. Marquié (1), L. Guédon-Moreau (1), C. Kouakam (1), J. Labreuche (2), A. Duhamel (2), W. Escande (1,3), D. Klug (1,3), S. Kacet (1,3), D. Lacroix (1,3).

(1) Lille University Hospital, Department of Cardiovascular Medicine, Lille, France

(2) Lille University Hospital, Department of Biostatistics, Lille, France

(3) University of Lille 2, Faculty of Medicine, Lille, France

Abstract

Background: Few early studies assessing mostly endocardial ablation of ventricular tachycardia (VT) among patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) have reported considerable VT recurrences during long-term follow-up. None of them have identified predictive factors of radiofrequency catheter ablation (RFA) efficacy.

Purpose: To determine whether RFA outcomes were similar to those previously reported and to investigate predictors of long-term benefit from RFA.

Methods and Results: The study population comprised 32 patients (age 47 ± 12 years, 28 male) with ARVC according to revised Task Force Criteria, who underwent a total of 55 RFA (53 endocardial, 2 combined epicardial and endocardial procedures) between 1999 and 2014. VT recurrences and VT burden were assessed either after each single procedure or after the whole RFA treatment. Over a mean follow-up of 74 ± 51 months, VT-free survival rates after the 55 procedures were 37.1%, 21.6%, and 18.9% at 1, 5 and 10 years respectively. VT burden was significantly reduced after a single procedure (31 versus 16 VT episodes/year, $p=0.02$) or after the whole RFA treatment (15 versus 3 VT episodes/year, $p<0.01$). Over a mean follow-up of 58 ± 54 months, clinical response rates to the whole RFA

treatment defined as freedom from sudden cardiac death from VT requiring hospitalization and from heart transplantation were 80.6%, 64.6%, and 59.2% at 1, 5 and 10 years respectively. Younger age, no amiodarone treatment, familial history of ARVC, no heart failure, inducible VT at RFA with isoproterenol and a low burden of mappable VT before the first RFA were associated to clinical response.

Conclusion: In these ARVC patients, RFA was mainly targeted at the endocardial surface and in accordance with published data VT recurrences were common. However VT burden and hospitalization for intractable VT were substantially reduced by RFA. Further studies are needed to determine the additive value of epicardial RFA in ARVC.

Keywords: catheter ablation, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ventricular tachycardia.

Abbreviations

ARVC: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator

PRVS: Programmed Right Ventricular Stimulation

RFA: RadioFrequency catheter Ablation

SCD: Sudden Cardiac Death

VT: Ventricular Tachycardia

Introduction

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) is a rare inherited heart-muscle disease characterised by progressive fibrofatty replacement of the myocardium. Structural abnormalities provide a substrate for reentrant ventricular tachycardia (VT) [1]. Recurrent ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) pose a serious threat for patients with ARVC [2,3]. Although implantable cardioverter-defibrillator (ICD) recipients have a low risk of SCD, patients with ARVC are exposed to VT recurrence and several appropriate ICD interventions (antitachycardia pacing or shocks) during follow-up [4]. A high VT burden despite antiarrhythmic medication is a cause of substantial morbidity in these patients. Consequently, adjunctive treatment with radiofrequency catheter ablation (RFA) is

commonly proposed to control VT storm and to improve quality of life [5]. Few early studies assessing the efficacy of RFA among patients with ARVC from North America were performed in referral centers specialized in VT ablation and reported varied outcomes using predominantly an endocardial-based ablation strategy [6-9]. The most recent of them [8,9] pointed out a high mean rate of VT recurrence and a significant reduction of mean VT burden the first year following RFA. However, given a continued risk of recurrence and difficulties to anticipate ARVC natural history, there is a need to better define the characteristics of patients who are likely to have long-term benefit from RFA of VT. This could lead to a prompt strengthening of antiarrhythmic drug therapy and to an earlier use of heart transplantation in ARVC patients with refractory ventricular arrhythmias. Therefore, the aim of our study was to report outcomes of catheter ablation in patients with ARVC who were enrolled in a French monocentric registry. There were two main goals: (1) to determine whether RFA outcomes were similar to those previously reported, (2) to investigate potential predictive factors of long-term benefit from RFA.

Methods

Study population

The study population included 32 patients enrolled in our institutional ARVC registry who were classified as having definite or borderline ARVC according to 2010 revised Task Force Criteria [10] and who had undergone ≥ 1 attempts at RFA for treatment of ventricular arrhythmias. Each patient had previously experienced one or more episodes of symptomatic ventricular arrhythmias.

A total of 55 RFA procedures were performed between January 1999 and September 2014. Two patients underwent one epicardial catheter ablation procedure. They had at least one previously failed endocardial catheter ablation procedure. Therapeutic decisions were made by our electrophysiologist team in conjunction with each patient.

All patients granted their written informed consent. The study protocol was approved by our institutional review board and complied with the ethical principles formulated in the declaration of Helsinki.

Data collection

Detailed clinical information regarding demographics, family history, symptoms, electrographic abnormalities on 12-lead electrocardiograms, signal averaged electrocardiographic testing, 24-hours Holter monitoring, exercise stress testing, documented VT on 12-lead electrocardiograms, ventricular arrhythmia occurrence, echocardiographic imaging, magnetic resonance imaging and right ventricular angiography reports were documented from our medical records. Endomyocardial biopsy was not performed in the entire cohort. All electrophysiology procedure reports were obtained.

Electrophysiology study, mapping, and ablation technique

Patients were studied in the electrophysiology laboratory under conscious sedation (n=52 procedures) or under general anesthesia (n=3 procedures). Electrophysiology testing and RFA procedures have been previously described [11,12]. Programmed right ventricular stimulation (PRVS) was performed according to standard protocols by using burst ventricular pacing (with intravenous isoproterenol infusion when necessary) in 54 procedures before RFA and in 50 procedures after RFA [11]. Electrophysiologic study was deemed inducible if a sustained ventricular arrhythmia that lasted ≥ 30 s or required termination because of hemodynamic compromise was induced. Clinical VTs were defined by comparison of a 12-lead ECG of spontaneous and induced VT. Conventional endocardial mapping and ablation techniques included pacemapping, activation mapping and entrainment mapping. Electroanatomic mapping, including activation and voltage mapping, was performed with the nonfluoroscopic CARTO mapping system (Biosense Webster®) in all patients. Epicardial mapping and ablation was carried out by accessing the pericardium through a percutaneous subxiphoid puncture, as previously described [13]. Catheters used for mapping and ablation included 4-mm-tipped deflectable ablation catheter or 3.5-mm externally irrigated-tip catheter (Thermocool®; Biosense Webster®). RFA was performed either during VT (for stable VTs) or during sinus rhythm/right ventricular pacing (for unstable VTs).

Follow-up

Patients were followed routinely by their cardiologist and their electrophysiologist. In patients with ICDs, the interrogation reports were interpreted by their treating electrophysiologist. Recurrence of VT and appropriateness of ICD therapy were determined based on review of the medical records and the stored electrograms. In patients without ICDs, VT recurrence was based on documented sustained VT on event monitoring or on clinical presentation with high probability of ventricular arrhythmias (in example, SCD, recurrence of suggestive symptoms without another etiology). VT burden per RFA was determined one year before and after each procedure. VT burden per patient was determined one year before the first RFA procedure and one year after the last RFA procedure for each patient. Follow-up lasted until the date of death, heart transplantation, or most recent in-person office visit, whichever came first.

Definitions and endpoints

Sustained VT was defined as tachycardia originating in the ventricle with a rate > 100 beats/min lasting ≥ 30 s or that require an intervention for termination [5]. VT recurrence was defined as appropriate ICD intervention or spontaneous, sustained VT based on the analysis of a 12-lead ECG, event monitor, 24-hour Holter monitor or clinical presentation with high probability of ventricular arrhythmias (in example, SCD, recurrence of suggestive symptoms without another etiology) subsequent to RFA. VT storm was defined as ≥ 3 separate episodes of sustained VT within 24 hours, each requiring termination by an intervention. Incessant VT was defined as continuous sustained VT that recurs promptly despite several repeated intervention for termination over several hours. Severe forms of ventricular arrhythmias were defined as a clinical presentation with VT storm, incessant VT or hemodynamic instability. Right ventricular dysfunction was defined as tricuspid annular plane systolic excursion < 15 mm, systolic excursion velocity < 10 cm/s by echocardiography or as right ventricular ejection fraction ≤ 40 % by magnetic resonance imaging. VT burden was defined as the number of sustained VT episodes or appropriate ICD intervention per year. VT burden was compared either between the 1-year interval before and after each RFA (VT burden per RFA) or between the 1-year interval before the first

RFA and after the last RFA for each patient (VT burden per patient). Patients were divided into two different groups according to their clinical response to the whole catheter ablation treatment: the responder group and the non responder group. The responder group included patients who were free from ≥ 1 VT recurrence requiring hospital admission or heart transplantation and from SCD after their last RFA. If one of these three events occurred during their post-RFA follow-up, patients were classified in the non responder group. Collected data were analysed in the two groups in order to identify potential predictive factors of long-term benefit from RFA.

Statistical analysis

Continuous variables with a Gaussian distribution are given as mean \pm standard deviation. Continuous variables without a Gaussian distribution are given as median [25th to 75th percentiles] or as mean \pm standard deviation. Categorical variables are given as the percentage (number) of patients with the respective attribute. Follow-up time was determined from the time of the procedure until the occurrence of a VT event, loss of follow-up, heart transplant, or death. Kaplan-Meier survival analysis was used to determine the cumulative VT recurrence-free survival in the entire study population. The patients who had > 1 procedure were reentered into the survival analysis after their initial recurrence and were followed-up until they experienced an event or were censored again. To include the subsequent procedures in the survival analysis, a staggered entry approach was used. This process was repeated for each time that a new RFA was performed on the same patient. Repeated procedures performed on the same patient were assumed to be independent for the survival analysis. The VT burden per RFA and the VT burden per patient were compared using the paired Wilcoxon signed rank test. The survival analysis describing the clinical response to the whole catheter ablation treatment was calculated with the Kaplan-Meier method. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were conducted using Statistical Analysis System® version 9.3 and GraphPad Prism® version 6.0.

Results

Study Population

Characteristics of the study population are summarized in Table 1. From January 1999 to September 2014, 32 patients underwent RFA for VT in our institute. The mean age at the first procedure was 47 ± 12 years, whereas the mean age at ARVC diagnosis was 44 ± 14 years. Twenty eight (88%) were men. All patients met the 2010 revised diagnostic criteria for definite ARVC, except 2 of them who were classified as having a diagnosis of borderline ARVC. Genetic testing was performed in 11 patients and pathogenic desmosomal mutations were detected in 4 (36%). Although the majority (81%) of patients had an ICD, 6 (19%) patients did not have an ICD at the end of follow-up. The mean age at ICD implantation was 46 ± 14 years. Almost one third of patients had an impaired left ventricular ejection fraction before the first RFA, but no one presented with NYHA functional class III or IV. Nineteen (59%) patients had right ventricular dysfunction before the first RFA. Ventricular arrhythmias were mostly revealed by palpitations, presyncope and syncope. Fourteen (44%) patients presented with severe forms of ventricular arrhythmias before the first RFA. Only two (6%) patients were not under antiarrhythmic medication before the first RFA. Beta-blockers were the most frequently used antiarrhythmic drugs before the first RFA, followed by amiodarone and sotalol. All patients remained on an antiarrhythmic medication after their most recent ablation procedure, except one who was free from antiarrhythmic drugs until the end of follow-up.

Characteristics of RFA Procedures

Characteristics of the 55 RFA procedures are summarized in Table 2. Of the 32 patients, 18 (56%) required a single procedure, with the remainder undergoing between 2 and 5 procedures. A mean of 1.7 ± 1.0 VT was induced per PRVS, with a mean cycle length of 382 ± 97 ms. Clinical VTs were documented before 53 RFA with a mean cycle length of 358 ± 84 ms. The majority of procedures were led whereas induced VTs were mappable. A mean of 18 ± 11 radiofrequency lesions was applied per RFA and were mainly performed in the right ventricular perivalvular areas

(peritricuspid zone and right ventricular outflow tract). Two (4%) epicardial RFA were carried out, but an epicardial substrate was suspected in 28 (56%) procedures according to electrophysiological data. Sustained VTs were still inducible in 16 cases among the 50 PRVS performed after RFA. Clinical VTs were induced in 7 PRVS after RFA. Two epicardial ablation were carried out in March 2012 and in September 2014. In the first case, VT recurrence was observed 2 days after epicardial RFA. An endocardial RFA was performed 2 months later and no VT recurrence was detected until the end of follow-up. In the second case, the short-term follow-up was free from VT recurrence.

Complications

Serious complications happened for two procedures. In the first case, acute pericardial tamponade and acute hemothorax developed after RFA. Pericardial and pleural effusions were drained and the patient was transferred to the cardiac intensive care unit, where she was observed two days. She also presented ilio-femoral deep venous thrombosis few days after RFA. The patient survived, no thoracic surgery was required, and a second RFA was proposed three months later because of an early recurrence of VT. The second RFA was free from any complication. In the second case, the patient suffered from femoral arterio-venous fistula that required surgical correction. Epicardial RFAs were free from any complication. No cases of pulmonary embolism, myocardial infarction or cerebral events occurred.

Impact of Catheter Ablation on VT Recurrence

The mean follow-up duration was 74 ± 51 months (median, 68 months). VT recurrence-free survival for the 55 procedures in 32 patients is shown in Figure 1. Freedom from VT after a single RFA was 37.1% (95% CI, 24.3-49.8), 24% (95% CI, 11.5-34.7), 21.6% (95% CI, 9.2-31.8), and 18.9% (95% CI, 6.6-28.6) at 1, 2, 5 and 10 years, respectively. The cumulative VT-free survival after a single RFA was 75% at 0.4 months, 50% at 3.1 months, 25% at 23 months. The mean time to VT recurrence after RFA was 7.3 ± 15.8 months (median, 1.1 months; range, 0.01-90.7 months) among the 42 RFAs followed by VT recurrence.

Impact of Catheter Ablation on VT Burden

Twenty nine patients had detailed data on the frequency of sustained VT one year before the first RFA procedure. Two patients presented worrying symptoms (syncope, cardiac failure) and non sustained rapid VTs on Holter monitoring. One patient presented several symptomatic episodes of idioventricular rhythm (with a rate between 90 and 100 bpm) documented on Holter monitoring despite antiarrhythmic drugs. For these 3 patients, RFA was proposed even though no sustained VT was documented. They were excluded from VT burden analysis. Figure 2 illustrates VT burden per RFA. The mean frequency of VT was significantly lower after VT ablation (16 ± 51 VT episodes/year; median, 3 VT episodes/year [0 to 8]) compared with the VT frequency before ablation (31 ± 59 VT episodes/year; median, 6 VT episodes/year [2 to 32]). Figure 3 shows VT burden per patient. The mean frequency of VT was significantly lower after the whole VT ablation treatment (3 ± 5 VT episodes/year; median, 1 VT episodes/year [0 to 4]) compared with the VT frequency before the first ablation (15 ± 45 VT episodes/year; median, 3 VT episodes/year [1 to 8]).

Clinical response to the whole catheter ablation treatment

The mean follow-up duration was 58 ± 54 months (median, 40 months) until event occurrence or censored data after the last catheter ablation. The clinical response to the whole catheter ablation treatment survival for the 32 patients is illustrated in Figure 4. Freedom from VT recurrence requiring hospitalization or heart transplantation and from SCD after the whole catheter ablation treatment was 80.6% (95% CI, 61.7-90.8), 69.6% (95% CI, 49.5-82.9), 64.6% (95% CI, 43.6-79.5), and 59.2% (95% CI, 37.5-75.6) at 1, 2, 5 and 10 years, respectively. The non responder group was consisted of 11 patients with main characteristics detailed in Tables 3 and 4. Some variables suggested as potential predictors of response to the whole catheter ablation treatment are described in Table 4. Older age, amiodarone treatment, no familial history of ARVC, heart failure symptoms, inducible VT at RFA without isoproterenol and high burden of mappable VT before the first procedure were more frequent in the non responder group and seemed to be associated with a poor response to the whole catheter ablation treatment.

Discussion

This study reflects the care conditions of patients with ARVC, from a French monocentric registry, undergoing catheter ablation of VT in current clinical practice. Our purpose was to ensure that we report similar outcomes to those recently published and to investigate potential predictive factors of long-term benefit from the whole catheter ablation therapy. There are three main findings. First, the overall results confirm a high rate of VT recurrence after catheter ablation among patients with ARVC and VT recurrence occurs mostly within 6 months after ablation. Second, not only VT burden is significantly reduced after single catheter ablation procedure, but also VT burden is significantly reduced after the whole catheter ablation treatment among patients with ARVC. Third, our study suggests clinical and electrophysiological variables: age, amiodarone treatment, no family history of ARVC, heart failure symptoms, induced VT at RFA without isoproterenol and high burden of mappable VT before the first procedure as potential predictors of clinical response to the whole catheter ablation treatment.

Study Population and Characteristics of RFA Procedures

This survey concerned a subgroup of patients developing a severe form of ARVC. Contrary to prior reports [7,8,9 and 14], the mean age at the first RFA was 6 to 14 years older and men were more represented in our population. Similarly to Dalal et al. report [8], one fifth of patients did not have ICD implantation during follow-up. Genetic testing was underperformed and only two types of desmosomal gene mutation (desmoplakin and plakophilin 2) were identified. In almost half of patients, one RFA procedure was performed while a severe form of ventricular arrhythmia was a life-threatening emergency. Clinical VT morphology was predominantly represented by left bundle branch block morphology with few cases of right bundle branch block or undetermined morphology. It coincided with radiofrequency lesions preferentially located to the right ventricular outflow tract and peritricuspid area. A lower number of radiofrequency lesions per procedure was applied than in Verma et al. report [7]. An endocardial-based approach was exclusively used until 2012. Then, an endocardial/epicardial substrate-based ablation strategy was developed in accordance with the encouraging RFA outcomes described in literature

[9,14,15,16,17]. The two concerned patients were free from VT recurrence at the end of follow-up. RFA was safe with a low rate of major complications. Fortunately, no patient died from catheter ablation.

Impact of RFA on VT Recurrence

The follow-up period was among the longest ones in comparison with the follow-up of 27 months in Marchlinski et al. [6], 37 months in Verma et al. [7], 34 months in Dalal et al. [8], and 72 months in Philips et al. [9] reports. The long-term study results are similar to outcomes achieved in the largest north american registry [9]. Freedom from VT was only 19 % among all procedures at 10-year follow-up, with the majority of events occurring within the 6 months after catheter ablation. However, it was found a higher rate of short-term VT recurrence than in previous reports [6,7,8,9,14]. There are several potential explanations. First, this study included older patients than in other studies. They might be exposed to higher burden of arrhythmias. So, it could have been resulted in a more important electrical and structural remodeling of the myocardium. Indeed, Riley et al. [18] showed in ARVC patients undergoing successive VT ablation that progressive right ventricular dilatation is very frequent and endocardial scar progression occurs rarely. RFA was probably proposed to our patients at a more advanced stage of the disease. Second, the main goal of catheter ablation was in almost half of the procedures to treat a severe form of ventricular arrhythmia. During these procedures carried out in extremely vulnerable patients, it was chosen to treat only the clinical VT. An aggressive ablation strategy was not performed immediately. Finally, few patients in this cohort were concerned by an endocardial/epicardial substrate ablation strategy, which seems to provide better results than an exclusive endocardial ablation strategy [9,14,15,16,17].

Impact of RFA on VT Burden

Even though RFA is commonly proposed to control VT in patients with ARVC, few studies have evaluated the burden of VT before and after catheter ablation [9,14,19]. In the present study as in the previous ones, among all catheter ablation procedures, the mean burden of VT was significantly reduced when comparing VTs

frequencies in the year before and the year after catheter ablation. In patients without ICDs, clinical presentation with high probability of ventricular arrhythmias (in example, SCD, recurrence of suggestive symptoms without another etiology) was defined as an episode of VT, even if there was no ECG recording, in order to avoid an underestimation of arrhythmias burden. It should be noticed that VT burden was two to six times higher before RFA in this cohort than in Philips et al. populations [9,14].

In addition, the mean burden of VT was significantly reduced when comparing VTs frequencies in the year before the first and the year after the last catheter ablation, although this period could adversely affect the course of the disease. A new approach taking into account the whole catheter ablation treatment effect on each patient rather than a single procedure assessment was developed. The main advantage is to assess efficacy of whole catheter ablation therapy in management of ARVC patients, instead of focusing on outcomes related to an incomplete catheter ablation treatment. That is why significant reduction of VT burden per patient seems to be a more relevant endpoint and it justifies treatment of recurrent VT with RFA, even if VT recurrences are common after catheter ablation.

Clinical response to the whole catheter ablation treatment in ARVC patients

The whole catheter ablation treatment was successful in more than two thirds of patients, who were free from significant clinical events during a long-term follow-up. In our knowledge, this composite endpoint was never used in previous studies in order to assess catheter ablation outcomes. Indeed, VT recurrence and VT burden are conventionally used [6,7,8,9,14]. However, VT recurrence does not systematically cause quality of life impairment in patients. It can be promptly reduced by unfelt antitachycardia pacing in ICD recipients. Some VT recurrences are easily controlled by antiarrhythmic drugs. Therefore, this composite endpoint was proposed to make the difference between threatening and controllable VT recurrences. This might reflect a more accurate assessment of long-term benefit from RFA.

Unfortunately, it was not possible to identify predictive factors of long-term benefit from catheter ablation. It is related to the small sample size of our cohort. Contrary to Philips et al. [14], younger age at time of first ablation may seem to be associated with better outcomes. It coincided with the fact that patients free from

amiodarone and heart failure symptoms before the first RFA procedure had most often a long-term benefit from the whole catheter ablation therapy. RFA was often proposed as a last resort in patients treated by amiodarone, after failure of several antiarrhythmic drugs. Heart failure before the first procedure was a hallmark of a more advanced stage of the arrhythmogenic disease too. In Bhonsale et al. study [20], proband status (affected persons ascertained independently of family history of ARVC) was a predictor of appropriate ICD therapy in patients with ARVC receiving prophylactic ICD. Only 9% of family members had appropriate ICD therapy. In the same way, Corrado et al. [21] and large family studies [22] showed that the majority of affected ARVC relatives are likely to have a benign course. In our study, none of the 6 patients with a family history of ARVC presented intractable ventricular arrhythmias despite the whole catheter ablation therapy. Ventricular hyperexcitability at electrophysiological study and burden of mappable VT before the first procedure are relevant electrophysiological variables that might help to predict long-term outcomes of the whole catheter ablation therapy. Patients showing inducible ventricular arrhythmias at PRVS without isoproterenol before the first procedure may present more easily spontaneous arrhythmias during the follow-up than those needing isoproterenol infusion. In addition, there is greater risk of being faced with a tricky whole ablation therapy if the first electrophysiological study identifies several mappable VTs.

Clinical implications

Recurrence of VT after catheter ablation is common in ARVC and it should be pointed out that catheter ablation is not curative in the long term. ICD placement is not optional and must be systematically proposed to prevent SCD in this high risk population. Catheter ablation of VT does reduce VT burden and should be as soon as possible a treatment option for patients who experience recurrence of intractable ventricular arrhythmias. Several catheter ablation procedures can be necessary to control VTs. No predictive factors of long-term benefit from catheter ablation in ARVC have been clearly identified until now.

Study limitations

Our study has several limitations. First, the study is limited by its single-center observational design. Results reported here do not reflect all French, even less European, practices in ARVC catheter ablation. Second, many patients were referred to our hospital, as a tertiary center, which may have resulted in selection bias. Third, few patients underwent an endocardial/epicardial ablation strategy, which emerges as the new standard of care for ARVC patients. Fourth, given the small sample size, a lack of power does not allow to identify independent predictive factors of long-term benefit from the whole catheter ablation therapy. These issues can be resolved by performing a prospective, randomized, multicenter study, which is difficult for a rare disease.

Conclusions

Catheter ablation is an important part of treatment in ARVC patients with ventricular arrhythmias. Although VT recurrences are common after ablation, radiofrequency lesions reduce significantly VT burden. Catheter ablation helps to avoid hospitalization for intractable VT during follow-up in a majority of ARVC patients. However, predictive factors of long-term benefit from ablation are still unknown.

References

- [1] Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1289-300.
- [2] Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1879-84.
- [3] Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, Roguin A, Tichnell C, James C, Russell SD, Judge DP, Abraham T, Spevak PJ, Bluemke DA, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3823-32.
- [4] Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Jun;6(3):562-8.
- [5] Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2009 Jun;6(6):886-933.
- [6] Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, Lin D, Nayak H, Russo A, Pulliam W. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2293-8.
- [7] Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3209-16.
- [8] Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 31;50(5):432-40.
- [9] Philips B, Madhavan S, James C, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):499-505.
- [10] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806-14.
- [11] Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, Wiener I. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1647-70.
- [12] Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastín J, Fdez-Portales J, Sousa E, del Castillo S, Perez de Isla L, Jimenez J, Almendral J. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):81-92.
- [13] Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996 Jun;7(6):531-6.
- [14] Philips B, Te Riele AS, Sawant A, Karedy V, James CA, Murray B, Tichnell C, Kassamali B, Nazarian S, Judge DP, Calkins H, Tandri H. Outcomes and VT Recurrence Characteristics after Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014 Dec 18. pii: S1547-5271(14)01473-8.

- [15] Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):366-75.
- [16] Schmidt B, Chun KR, Baensch D, Antz M, Koektuerk B, Tilz RR, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm*. 2010 Dec;7(12):1746-52.
- [17] Bai R, Di Biase L, Shivkumar K et al. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Aug;4(4):478-85.
- [18] Riley MP, Zado E, Bala R, et al. Lack of uniform progression of endocardial scar in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Aug;3(4):332-8.
- [19] Reithmann C, Hahnefeld A, Remp T, Dorwarth U, Dugas M, Steinbeck G, Hoffmann E. Electroanatomic mapping of endocardial right ventricular activation as a guide for catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jun;26(6):1308-16.
- [20] Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27;58(14):1485-96.
- [21] Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1144-52.
- [22] Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2226-33.

Tables

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

	Overall population (n = 32)
Age (years) *	47 ± 12
Gender, male	88 (28)
ARVC diagnosis†	
Definite	94 (30)
Borderline	6 (2)
Pathogenic mutation	
PKP 2 gene	9 (3)
DSP gene	3 (1)
Absent	22 (7)
Unknown status	66 (21)
NYHA functional class *	
Class I	78 (25)
Class II	22 (7)
Class III	0 (0)
Class IV	0 (0)
LVEF (%)*	57 ± 9
LVEF > 50 % *	66 (21)
LVEF ≤ 50 %*	34 (11)
Right ventricular dysfunction	59 (19)
ICD implantation	
Before the first ablation procedure	37 (12)
During follow-up	44 (14)
No ICD	19 (6)
ICD indication (n = 26)	
Sustained VT or electrical storm§	85 (22)
Sudden cardiac death	11 (3)
Primary prevention	4 (1)
Medical drugs before the first ablation procedure	
Sotalol	31 (10)
Amiodarone	41 (13)
Beta-blockers	91 (29)
Calcium channel blockers	9 (3)
Flecainide	31 (10)
Other antiarrhythmics	34 (11)
No antiarrhythmics	6 (2)
ACEI or ARB	25 (8)
MRA	3 (1)
Statins	13 (4)
Clinical presentation*	
Palpitations	84 (27)

Syncopes, presyncopes	69 (22)
Dyspnea, cardiac failure	28 (9)
Angina pectoris	19 (6)
Hemodynamic instability	13 (4)
Incessant VT† or electrical storm§	41 (13)

Data are presented as mean \pm standard deviation or percentage (number). *At time of first procedure. †According to the 2010 Task Force Criteria. ‡Continuous sustained ventricular tachycardia that recurs promptly despite several repeated intervention for termination over several hours. §Three or more separate episodes of sustained ventricular tachycardia within 24 hours, each requiring termination by an intervention. ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ARB: Angiotensin Receptor Blocker; ARVC: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy; DSP: Desmoplakin; ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist; NYHA: New York Heart Association; PKP 2: Plakophilin 2.

Table 2. Procedural characteristics.

	Overall procedure: (n = 55)
Procedures with clinical VT* documented on 12 leads ECG	96 (53)
Number of clinical VT morphologies documented on 12 leads ECG	
Zero morphology	4 (2)
One morphology	56 (31)
Two morphologies	31 (17)
Three morphologies	4 (2)
Four morphologies	5 (3)
Documented VT morphologies before procedures	100 (69)
Left Bundle Branch Block and Superior Axis	33 (23)
Left Bundle Branch Block and Inferior Axis	54 (37)
Right Bundle Branch Block	7 (5)
Undetermined or atypical	6 (4)
Clinical VT cycle length (ms)	358 ± 84
Inducible sustained monomorphic VT before ablation†	93 (50)
Inducible clinical sustained monomorphic VT before ablation†	85 (46)
Number of inducible sustained monomorphic VT before ablation†	
Zero	7 (4)
One	46 (25)
Two	32 (17)
Three	7 (4)
Four	6 (3)
Five	2 (1)
Inducible VT cycle length (ms)	382 ± 97
Isoproterenol use	36 (20)
Radiofrequency ablation in VT only	27 (15)
Radiofrequency ablation in sinus rhythm only	27 (15)
Radiofrequency ablation in VT and in sinus rhythm	42 (23)
Radiofrequency ablation with right ventricular pacing only	4 (2)
Radiofrequency ablation with mappable VT only	60 (33)
Radiofrequency ablation with unmappable VT‡ only	33 (18)
Radiofrequency ablation with mappable and unmappable VT	7 (4)
Number of mappable VT	
Zero	35 (19)
One	36 (20)
Two	22 (12)
Three	5 (3)
Four	2 (1)
Number of unmappable VT‡	
Zero	53 (29)
One	25 (14)
Two	18 (10)
Three	2 (1)
Four	2 (1)
Endocardial scar	87 (48)
Suspected epicardial substrate§	51 (28)
Epicardial VT ablation	4 (2)

Treated areas	
RVOT	31 (17)
RV free wall	56 (31)
RV apex	9 (5)
RV inferior wall	47 (26)
Interventricular septum	9 (5)
LV	18 (10)
Procedure time (minutes)	196 ± 78
Fluoroscopy time (minutes)	31 ± 26
Radiofrequency lesions (number)	18 ± 11
Number of radiofrequency procedure per patient	
One	56 (18/32)
Two	25 (8/32)
Three	6 (2/32)
Four	9 (3/32)
Five	3 (1/32)
Non sustained monomorphic VT inducible after radiofrequency ablation	68 (34/50)
Sustained monomorphic VT still inducible after radiofrequency ablation	32 (16/50)
Clinical inducible VT	44 (7/16)
Non clinical inducible VT	56 (9/16)
No electrophysiological testing after radiofrequency ablation	9 (5/55)

Data are presented as mean ± standard deviation or percentage (number). *VT that has occurred spontaneously based on 12-lead ECG QRS morphology and rate. †One procedure was not preceded by programmed right ventricular stimulation, because patient presented in catheter laboratory with electrical storm. ‡Unmappable VT does not allow interrogation of multiple sites to define the activation sequence or perform entrainment mapping. This may be due to: haemodynamic intolerance that necessitates immediate VT termination, spontaneous or pacing-induced transition to others morphologies of VT, or repeated termination during mapping. §Epicardial substrate was suggested by electrophysiologist during procedure. || Monomorphic VT has similar QRS configuration from beat to beat. ECG: Electrocardiogram; LV: Left Ventricular; ms: millisecond; RV: Right Ventricular; RVOT: Right Ventricular Outflow Tract; VT: Ventricular Tachycardia.

Table 3. Detailed characteristics of events occurrence in patients with poor response to catheter ablation.

Non Responder Patients No.	Follow-Up* (Months)	ICD recipient†	Hospitalization for VT recurrence	VT storm	Appropriate ICD shock	Sudden cardiac death	Treatment and Outcomes
1	1.1	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Heart transplantation
2	50.3	Yes	Yes	No	Yes	No	Strengthening of antiarrhythmic drugs
3	78	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Heart transplantation
4	9.5	No	Yes	Yes	-	No	Sudden cardiac death
5	23	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Strengthening of antiarrhythmic drugs
6	18.3	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Strengthening of antiarrhythmic drugs
7	0.7	No	Yes	No	-	No	Death from nosocomial bacteraemia
8	9.8	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Strengthening of antiarrhythmic drugs
9	15.9	Yes	Yes	Yes	No	No	Strengthening of antiarrhythmic drugs
10	0.6	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Strengthening of antiarrhythmic drugs
11	10	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Strengthening of antiarrhythmic drugs
<i>Mean ±SD</i>	19.8 ±23.9	-	-	-	-	-	-
<i>Median [IR]</i>	10 [1.1-23]	-	-	-	-	-	-
<i>Percentage</i>	-	81.8	100	81.8	77.8	9.1	-

(F)	(9)	(11)	(9)	(7/9)	(1)
-----	-----	------	-----	-------	-----

Data are presented as mean±standard deviation, median [interquartile range] or percentage (frequency). *Follow-up until the first event occurrence after the whole catheter ablation therapy. †After the last catheter ablation procedure. ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillator; VT: Ventricular Tachycardia.

Table 4. Detailed characteristics of patients with poor response to catheter ablation and data from patients with long-term benefit from catheter ablation.

Non Responder Patients No.	Follow-Up* (Months)	Age†	Male Gender	FH	Syncope †	Heart Failure †	LVEF (%)	Amiodarone †	Inducible VT†	Isoproterenol †	>1 MVT†
1	55.6	37.2	Yes	No	No	Yes	60	Yes	Yes	No	Yes
2	147	67.1	No	No	No	No	75	Yes	Yes	No	Yes
3	126.8	56.1	Yes	No	No	Yes	64	Yes	Yes	No	No
4	9.7	40.6	Yes	No	No	Yes	64	No	Yes	Yes	No
5	70.5	52.5	Yes	No	No	Yes	43	Yes	Yes	No	Yes
6	108.6	54.2	Yes	No	Yes	Yes	45	No	Yes	No	No
7	1.7	72	Yes	No	No	No	60	Yes	Yes	No	No
8	73.8	53.4	Yes	No	No	Yes	53	Yes	Yes	No	Yes
9	98.2	70.9	Yes	No	No	No	50	Yes	Yes	No	No
10	67.2	35.6	Yes	No	Yes	No	45	No	Yes	No	Yes
11	30.3	40.9	Yes	No	Yes	No	55	No	No	Yes	No
Mean ±SD	71.8 ±46.4	52.8±13.2	-	-	-	-	55.8 ±9.9	-	-	-	-
Median [IR]	70.4 [30.3-108.6]	53.4 [40.6-67.1]	-	-	-	-	55 [45-64]	-	-	-	-

Percentage (F)	-	-	91 (10)	0 (0)	27.2 (3)	54.5 (6)	-	63.6 (7)	90.9 (10)	18.2 (2)	45.5 (5)
Responder Patients (n=21)											
Mean ±SD	84.6 ±58.2	43.4 ±10.8	-	-	-	-	57.9 ±8.6	-	-	-	-
Median [IR]	94.3 [35-137]	44.4 [34.5-50]	-	-	-	-	60 [50-65]	-	-	-	-
Percentage (F)	-	-	86.7 (18)	28.6 (6)	14.3 (3)	14.3 (3)	-	28.6 (6)	85.7 (18)	52.4 (11)	9.5 (2)

Data are presented as mean±standard deviation, median [interquartile range] or percentage (frequency). *Follow-up after the whole catheter ablation therapy. †Before the first catheter ablation procedure. FH: Familial History of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction ; MVT : Mappable Ventricular Tachycardia.

Figure legends

Figure 1. Kaplan-Meier curve depicting freedom from VT recurrence for the overall catheter ablation procedures. The table below the graph represents the number of procedures at risk at the beginning of that time interval. VT indicates ventricular tachycardia.

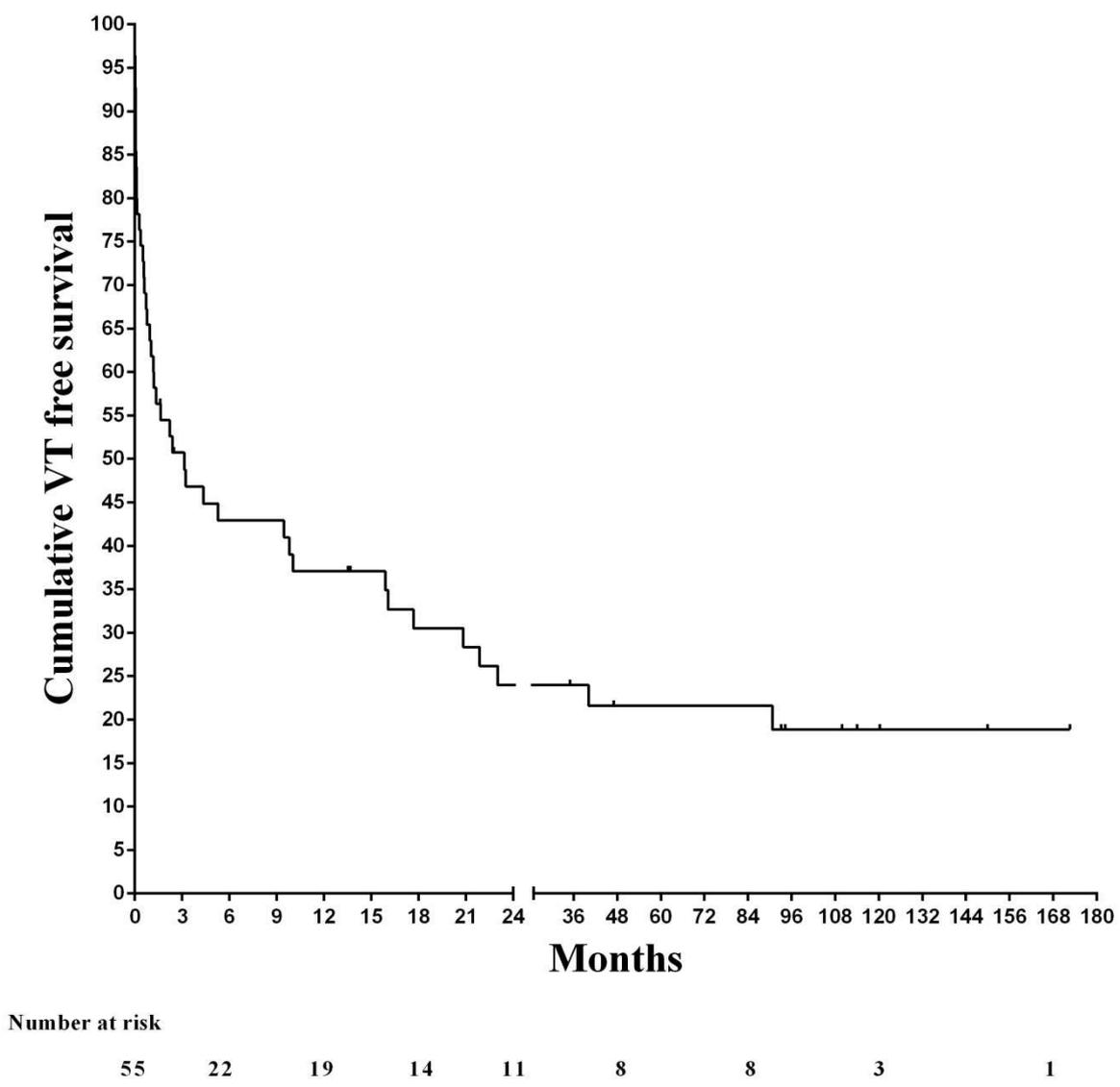


Figure 2. Comparison of the frequency of VT in the 1-year interval before and after RFA among all ablation procedures. Statistical analysis with the paired Wilcoxon signed rank test. RFA indicates radiofrequency catheter ablation; VT, ventricular tachycardia.

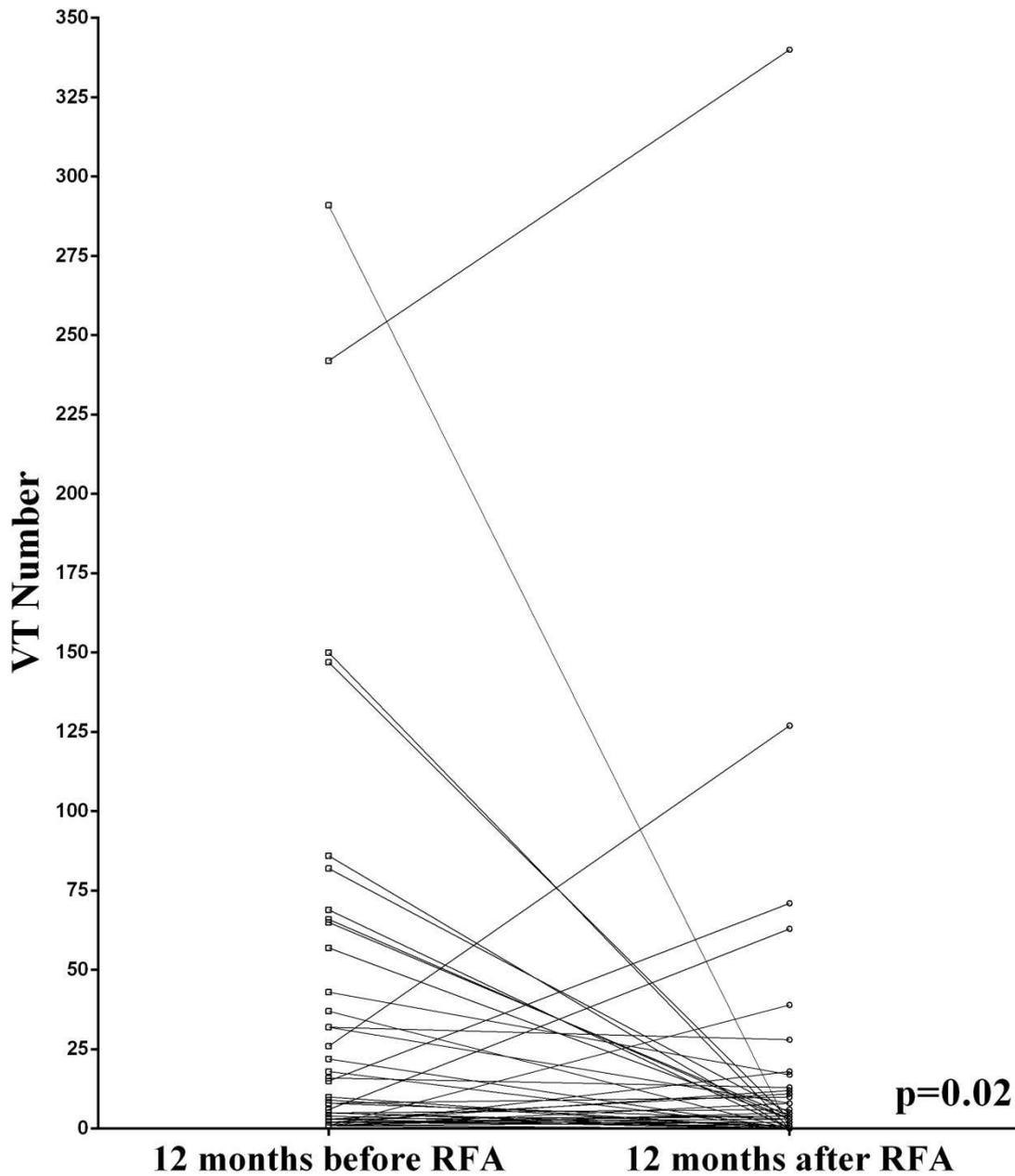


Figure 3. Comparison of the frequency of VT in the 1-year interval before and after the whole catheter ablation treatment among patients with ARVC. Statistical analysis with the paired Wilcoxon signed rank test. ARVC indicates arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; RFA, radiofrequency catheter ablation; VT, ventricular tachycardia.

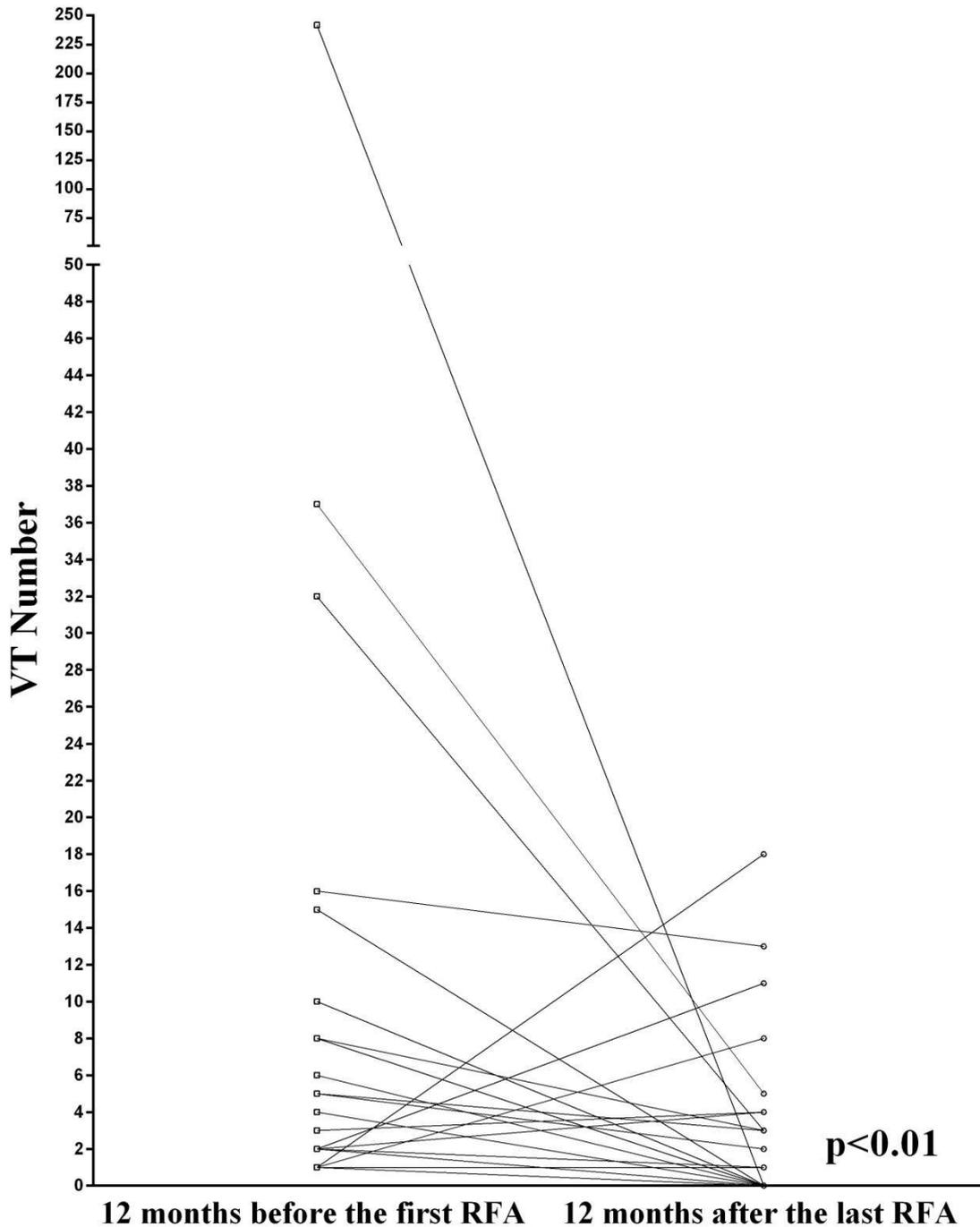
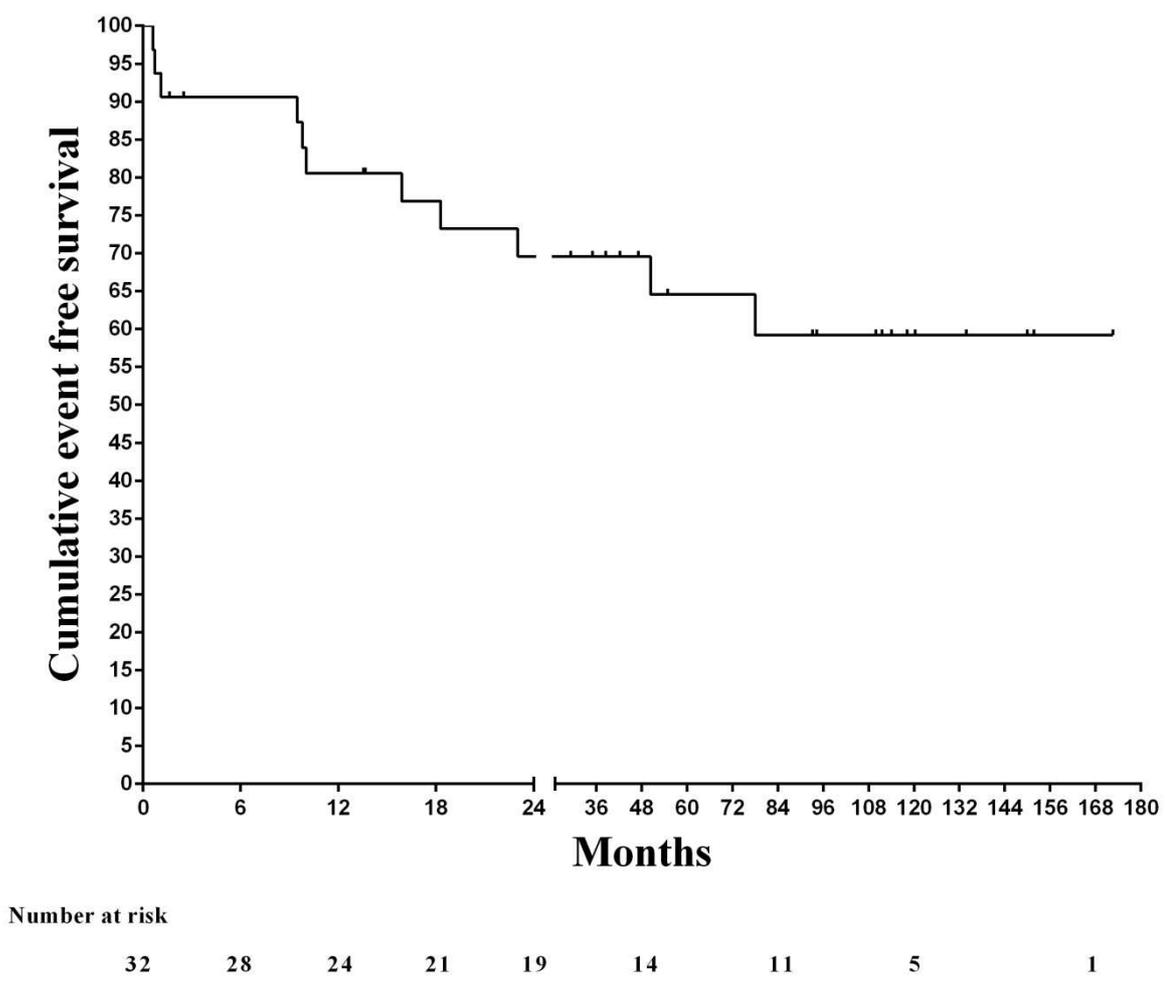


Figure 4. Kaplan-Meier curve depicting freedom from VT recurrence requiring hospitalization or heart transplantation and from sudden cardiac death after the whole catheter ablation treatment in the entire study population. The table below the graph represents the number of patients at risk at the beginning of that time interval. VT indicates ventricular tachycardia.



AUTEUR : Nom : Souissi

Prénom : Zouheir

Date de Soutenance : 22 Avril 2015

Titre de la Thèse : Ablation de tachycardie ventriculaire dans la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène : résultats de 16 ans d'expérience lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : DES Cardiologie et Maladies Vasculaires

Mots-clés : ablation par cathéter, cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, tachycardie ventriculaire.

Contexte: Les rares études, qui ont évalué principalement l'ablation de tachycardie ventriculaire (TV) par voie endocardique pour les patients atteints de cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA), ont montré des taux élevés de récurrences de TV au cours du suivi à long terme. Les données concernant l'ablation par radiofréquence (ARF) dans la CVDA restent relativement limitées.

Objectifs : Déterminer si les résultats de l'ARF dans notre cohorte étaient similaires à ceux publiés et proposer des prédicteurs du bénéfice à long terme de l'ARF.

Méthode et Résultats : La population de l'étude comprenait 32 patients (âgés de 47 ± 12 ans, 28 hommes) atteints d'une CVDA selon les critères internationaux, qui ont subi 55 procédures d'ARF (53 endocardiques, 2 approches combinées endo/épiscopiques, toutes avec cartographie électro-anatomique) entre janvier 1999 et septembre 2014. Les récurrences de TV et la charge en TV étaient évaluées soit après chaque procédure soit après la cure complète d'ARF. Au terme d'un suivi moyen de 74 ± 51 mois, les taux de survie sans récurrences de TV après les 55 procédures étaient de 37%, de 22% et de 19% à 1, 5 et 10 ans respectivement. La charge en TV était significativement réduite après une procédure isolée (31 versus 16 épisodes de TV par an, $p=0,02$) ou après la cure complète d'ARF (15 versus 3 épisodes de TV par an, $p<0,01$). Au terme d'un suivi moyen de 58 ± 54 mois, les taux de réponse clinique à la cure complète d'ARF, définie par l'absence de mort subite cardiaque, l'absence de TV motivant une hospitalisation ou une transplantation cardiaque étaient de 81%, de 65% et de 59% à 1, 5 et 10 ans respectivement. Un âge jeune, l'absence de traitement par amiodarone ou de signes d'insuffisance cardiaque, une histoire familiale de CVDA, des TV inductibles par l'isoprotérénol et un faible nombre de TV cartographiables avant la première ARF semblaient être associés à la réponse clinique.

Conclusion : Pour ces patients atteints de CVDA, l'ARF était principalement proposée par voie endocardique et, en accord avec les données publiées, les récurrences de TV étaient fréquentes. Cependant, la charge en TV et les hospitalisations pour des TV réfractaires étaient considérablement réduites par l'ARF. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer le bénéfice supplémentaire apporté par l'ARF épiscopique dans la CVDA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique Lacroix

Assesseurs : Monsieur le Professeur Nicolas Lamblin

Monsieur le Docteur David Montaigne

Monsieur le Docteur Stéphane Boulé