

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2009

N° 169

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES**

par

**Erwan LEBRUN**

Né le 5 Mars 1980 à Paris XIV

---

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2009

---

**Evaluation rétrospective de la valeur diagnostique des différents examens réalisés dans le bilan d'une suspicion de Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit.**

---

Président : Monsieur le Professeur Le Marec  
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Probst

# TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	1
1. Historique.....	1
2. Histologie.....	2
3. Facteurs génétiques.....	3
4. Clinique.....	4
5. Diagnostic.....	5
6. Traitement.....	11
7. Objectifs.....	12
II. MATERIELS ET METHODES.....	13
1. Patients.....	13
2. Examens.....	14
3. Analyse statistique.....	16
III. RESULTATS.....	17
1. Population.....	17
2. Examens réalisés.....	18
3. Diagnostics des experts.....	18
4. Interprétation des examens par les experts indépendants.....	20
5. Valeur diagnostique des examens.....	21
IV. DISCUSSION.....	22
V. CONCLUSION.....	27
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	28
VII. ANNEXES.....	30

# I. INTRODUCTION.

La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) est une cardiomyopathie évolutive, touchant initialement le ventricule droit (VD) mais pouvant atteindre le ventricule gauche, responsable de troubles du rythme ventriculaire (pouvant provoquer des morts subites) et d'insuffisance cardiaque.

## 1. HISTORIQUE.

Dès 1736, Giovanni Maria Lancisi, un médecin italien, décrit une maladie familiale comportant une atteinte du ventricule droit et se compliquant de mort subite, probablement la première description de la DAVD.

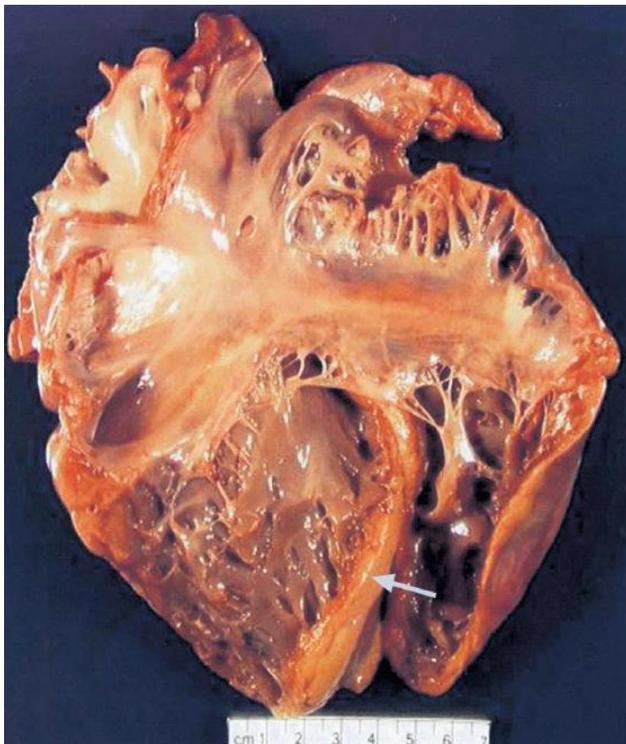
La dénomination de dysplasie arythmogène du ventricule droit est proposée en 1977 par Fontaine et Al<sup>1</sup>, une équipe française, devant 6 patients présentant une tachycardie ventriculaire (TV) soutenue, sans atteinte cardiaque évidente, mais d'origine ventriculaire droite. Le terme de cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit a été introduit en 1988, afin de souligner la présence d'une anomalie structurelle du myocarde dans la physiopathogénie de cette maladie.<sup>2</sup> Cette appellation a été adoptée dans la classification des maladies du muscle cardiaque de l'Organisation Mondiale de la Santé, mais apparaît comme un terme descriptif général approprié pour incorporer d'autres maladies connues, ou de nouvelles maladies identifiées grâce aux progrès de la génétique.

De très nombreuses variantes de la DAVD sont décrites, avec des phénotypes différents, des répartitions géographiques précises (comme la maladie de Naxos, du nom d'une île des Cyclades, où les membres d'une famille présentaient une DAVD classique associée à des cheveux laineux et une kératodermie palmoplantaire<sup>3</sup>). Dans ce travail, nous nous intéresseront à la forme la plus fréquente de la DAVD, ou « DAVD pure », décrite par Marcus et son équipe en 1982<sup>4</sup>.

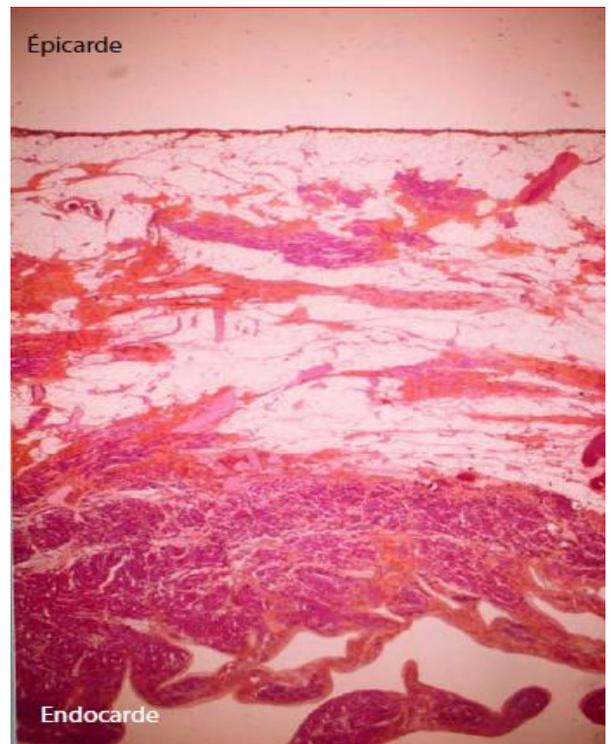
## 2. HISTOLOGIE.

La DAVD est caractérisée par une infiltration graisseuse ou fibro-graisseuse, segmentaire ou diffuse, du myocarde du ventricule droit<sup>2, 4-6</sup> (**figure 1 et 2**). Quelques aspects histologiques suggèrent que le processus pathologique commence dans les couches médio-murales, se prolongeant vers l'épicaarde. Les myocytes restant peuvent présenter une hypertrophie et/ou une dégénérescence. Des îlots de cellules inflammatoires sont parfois observées, associés à de la fibrose massive dite de remplacement, attribués à un phénomène myocarditique. Cette hypothèse est renforcée par la présence de coxsachies et d'adénovirus dans le myocarde de certains patients atteints de DAVD<sup>7, 8</sup>, des virus fréquemment impliqués dans les myocardites. Des phénomènes acquis dus à l'environnement pourraient se superposer à la structure génétiquement déterminée de la DAVD.

Pourtant, le caractère pathologique de ces anomalies histologiques peut être discuté. En effet, l'infiltration graisseuse peut être retrouvée chez des personnes indemnes de DAVD<sup>9, 10</sup>.



**Figure 1.** Cœur d'une femme de 37 ans décédée d'une



**Figure 2.** Coupe histologique myocardique

mort subite. L'autopsie a identifié une infiltration graisseuse du ventricule droit.

ventriculaire droite. Infiltration graisseuse et fibreuse.

### 3. FACTEURS GENETIQUES.

Une histoire familiale de DAVD est présente entre 30% et 50 % des cas<sup>11, 12</sup>. Au Canada, a été décrit une famille fondatrice à Terre-Neuve, avec 10 familles descendantes atteintes, sur le mode autosomique dominant<sup>13</sup>.

Le mode de transmission le plus fréquent est autosomique dominant, avec des expressions variables et une pénétrance variable<sup>12</sup>. La maladie de Naxos (cf ci-dessus) est une forme de DAVD particulière, à transmission autosomique récessive<sup>3</sup>.

Les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire ont permis d'identifier un certain nombre de gènes impliqués dans la DAVD<sup>14</sup>. **(Tableau 1)**

Les gènes identifiés codent pour la desmoplakine, la plakophiline 2, et plus récemment pour la desmogléine 2<sup>15</sup>. Ces protéines font partie de la structure des desmosomes, qui sont des structures intracellulaires qui participent aux jonctions intercellulaires.

Des mutations impliquant le gène récepteur cardiaque de la ryanodine (RYR2) ont été caractérisées. Ce récepteur joue un rôle essentiel dans la concentration du calcium ( $Ca^{2+}$ ) dans les myocytes. Il semblerait que la mutation de ce récepteur entraînerait une augmentation du  $Ca^{2+}$  intra-cellulaire, prédisposant aux arythmies graves<sup>16, 17</sup>. De plus, les taux élevés de  $Ca^{2+}$  intra-cellulaire pourraient déclencher l'apoptose des myocytes, entraînant le remplacement des cellules mortes par du tissu fibro-adipeux.<sup>18, 19</sup>

**Tableau 1.** Gènes associés à la DAVD<sup>14</sup>

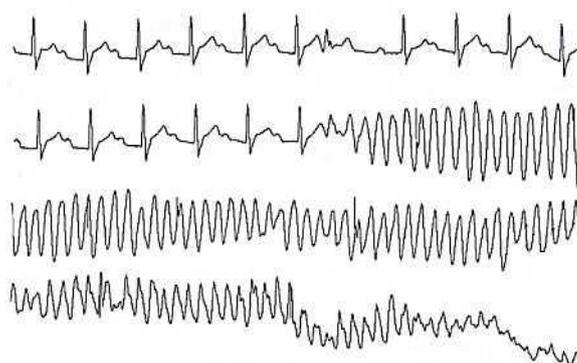
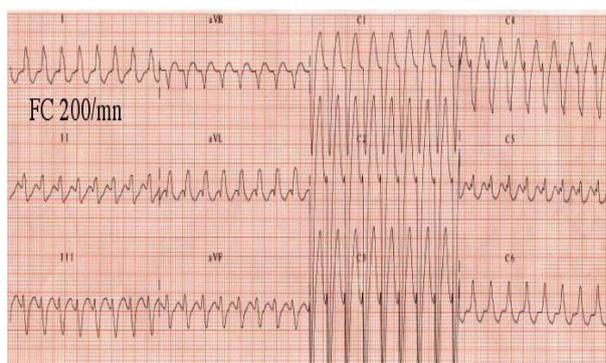
Type of ARVC	Chromosomal location	Gene identified
ARVC1	14q23-24	TGF $\beta$ -3
ARVC2	1q42-43	RYR-2
ARVC3	14q12-22	-
ARVC4	2q32.1-32.3	-
ARVC5	3p23	-
ARVC6	10p12-14	-
ARVC7	10q22	-
ARVC8	6p24	Desmoplakin
ARVC9	12p11	Plakophilin-2
Naxos Disease	17q21	Plakoglobin

#### 4. CLINIQUE.

La prévalence de la DAVD dans la population générale serait de 1/5000 habitants<sup>20</sup>. Cette prévalence est difficile à évaluer, et pourrait être sous-estimée du fait du caractère asymptomatique d'un certain nombre de DAVD, des multiplicités des expressions cliniques, et de l'absence de méthode de référence pour le diagnostic.

Compte tenu du caractère familial de 30% à 50% des DAVD, il existe des zones géographiques où la prévalence la maladie est plus importante. C'est le cas typiquement pour la maladie de Naxos, et il semblerait que la forme « pure » de la DAVD soit particulièrement répandue en Italie du Nord, selon une série autopsique réalisée dans cette région par Thiene et Al<sup>2</sup>.

Les manifestations cliniques de la DAVD sont très variables. La première manifestation de la maladie peut être une mort subite par trouble du rythme ventriculaire, soit une tachycardie ventriculaire à type de retard gauche (origine ventriculaire droite), ou une fibrillation ventriculaire (**Figure 3 et 4**). La mort subite survient typiquement chez l'homme jeune, au cours d'un effort physique. Plusieurs études suggèrent que la DAVD est une cause importante des morts cardiaques subites (MCS) : elle représenterait 2% à 5% des MCS de l'adulte au Royaume-Uni et aux Etats-Unis<sup>21, 22</sup>, et jusqu'à 25% chez le sportif de moins de 35 ans en Italie du Nord<sup>2</sup>. La mort subite représente toute la gravité de la maladie.



**Figure 3.** Tachycardie ventriculaire à type de retard gauche.

**Figure 4.** Fibrillation ventriculaire.

La DAVD est une maladie évolutive, qui se fait classiquement en 4 phases :

1/ *la phase silencieuse*, au cours de laquelle les symptômes sont minimes, et où les modifications histologiques ont lieu.

2/ *la phase évidente*, caractérisée par les modifications architecturales du VD à type de dilatations globales ou localisées, d'anévrismes, et d'hypokinésies voir de dyskinésies du VD. Il survient souvent au cours de cette phase des troubles du rythme ventriculaires.

3/ *La phase ventriculaire droite*, où le malade développe des signes d'insuffisance cardiaque droite.

4/ *La phase bi-ventriculaire*, où le ventricule gauche (VG) est à son tour atteint, la patient présente des signes d'insuffisance cardiaque globale.

Il s'agit d'une description quasiment théorique de la maladie, puisque celle-ci est très variable d'un individu à l'autre. Il est capital de se rappeler que la mort subite peut survenir à n'importe quelle étape de la maladie, et surtout peut la révéler.

## 5. DIAGNOSTIC.

Il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour le diagnostic de DAVD. Le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que par une preuve histologique, que ce soit par biopsie endomyocardique (BEM), biopsie chirurgicale, ou au cours d'une autopsie. La BEM ne peut pas être une méthode de diagnostic fiable, du fait de la nature segmentaire de l'atteinte ventriculaire droite, et le septum inter-ventriculaire (SIV) où les biopsies sont le plus souvent réalisées est souvent indemne de lésion<sup>5</sup>.

Actuellement, un diagnostic est établi sur un ensemble de critères combinés, établis par le groupe de travail sur les maladies myocardiques et péricardiques de la société européenne de cardiologie et par le conseil scientifique sur les cardiomyopathies de la société et de la fédération internationales de Cardiologie<sup>5</sup>. Ces critères sont indiqués dans le **tableau 2**. Le

diagnostic de DAVD peut être posé en cas d'association de 2 critères majeurs, ou d'un critère majeur et de 2 critères mineurs, ou de 4 critères mineurs.

Le diagnostic repose donc sur l'association de critères cliniques, électriques et morphologiques (identifiés par des examens invasifs ou non).

**Tableau 2.** Critères pour le diagnostic de DAVD<sup>5</sup>

<p><b>I Global and/or regional dysfunction and structural alterations</b><sup>17-23 *</sup></p> <p><b>MAJOR</b> Severe dilatation and reduction of right ventricular ejection fraction with no (or only mild) LV impairment Localised right ventricular aneurysms (akinetic or dyskinetic areas with diastolic bulging) Severe segmental dilatation of the right ventricle</p> <p><b>MINOR</b> Mild global right ventricular dilatation and/or ejection fraction reduction with normal left ventricle Mild segmental dilatation of the right ventricle Regional right ventricular hypokinesia</p> <p><b>II Tissue characterisation of walls</b></p> <p><b>MAJOR</b> Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy</p> <p><b>III Repolarisation abnormalities</b></p> <p><b>MINOR</b> Inverted T waves in right precordial leads (V2 and V3) (people aged more than 12 yr; in absence of right bundle branch block)</p>	<p><b>IV Depolarisation/conduction abnormalities</b></p> <p><b>MAJOR</b> Epsilon waves or localised prolongation (&gt;110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V1-V3)</p> <p><b>MINOR</b> Late potentials (signal averaged ECG)</p> <p><b>V Arrhythmias</b></p> <p><b>MINOR</b> Left bundle branch block type ventricular tachycardia (sustained and non-sustained) (ECG, Holter, exercise testing). Frequent ventricular extrasystoles (more than 1000/24 h) (Holter)</p> <p><b>VI Family history</b></p> <p><b>MAJOR</b> Familial disease confirmed at necropsy or surgery</p> <p><b>MINOR</b> Familial history of premature sudden death (&lt;35 yr) due to suspected right ventricular dysplasia. Familial history (clinical diagnosis based on present criteria)</p>
--	--

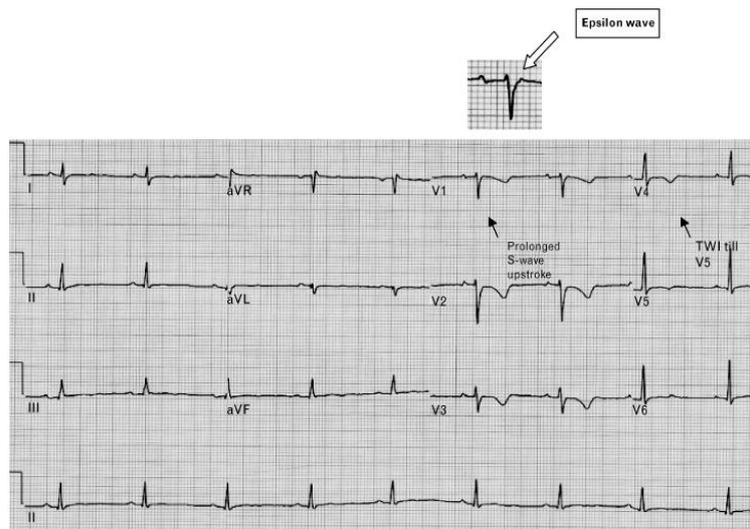
\*Detected by echocardiography, angiography, magnetic resonance imaging, or radionuclide scintigraphy. ECG, electrocardiogram; LV, left ventricle.

### A. Anomalies électriques.

L'anomalie électrique la plus spécifique de la DAVD est l'onde epsilon, qui est une onde de post-excitation représentée par des potentiels de faible amplitude à la fin du QRS de V1 à V3. Elle peut être mieux visible sur un ECG haute amplification. C'est le seul critère électrique qui représente un critère majeur<sup>5</sup>. Une inversion de l'onde T en V2 et V3 (chez un sujet de plus de 12 ans, en l'absence de bloc de branche droit (BBD)), et une prolongation du QRS  $\geq 110$  ms dans les dérivations précordiales droites représentent les autres anomalies électriques de la DAVD <sup>5</sup> (**Figure 5**). Ces anomalies reflètent des troubles de conduction localisés au VD. On retrouve des anomalies ECG chez près de 90% des patients atteint de DAVD<sup>23</sup>, mais il s'agit

d'un test peu spécifique<sup>24</sup>. De nouveaux critères ECG sont proposés par certaines études, se basant sur les troubles de la conduction ventriculaire existant dans la DAVD :

une onde S  $\geq 55$  ms de V1 à V3<sup>25</sup> et une augmentation du rapport de la durée du QRS dans les précordiales droites par rapport aux précordiales gauches<sup>26</sup> seraient des signes électriques en faveur d'une DAVD. Ces nouveaux éléments ne sont pas à ce jour retenus par les sociétés savantes.



**Figure 5.** ECG typique d'une DAVD

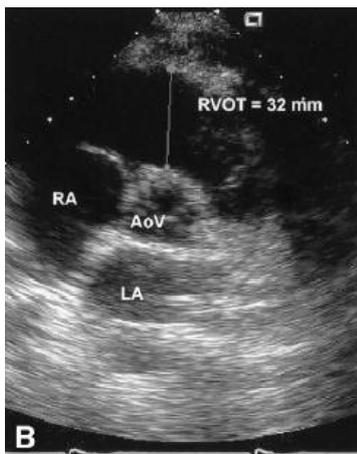
## **B. Anomalies morphologiques et fonctionnelles.**

La mise en évidence des anomalies morfo-fonctionnelles de la DAVD, par échographie, angiographie, gamma-angiocardiographie ou IRM est capitale pour le diagnostic. Les anomalies recherchées sont une dilatation globale ou segmentaire du VD, une réduction de la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD), une éventuelle atteinte du VG, des anomalies de contraction segmentaires (hypokinésies, dyskinésies, anévrysmes)<sup>5</sup>.

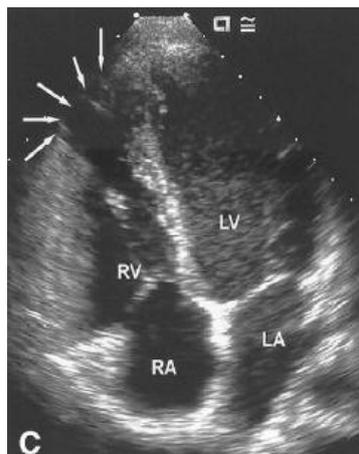
### **a. Echocardiographie trans-thoracique (ETT) (Figure 6)**

C'est un outil fréquemment utilisé compte tenu de sa disponibilité, de son faible coût, et de son innocuité. Il existe pourtant des limites liées au patient (obésité, atteinte de la paroi thoracique), à l'examen (la visualisation du VD n'est pas toujours satisfaisante), et à l'opérateur puisqu'il

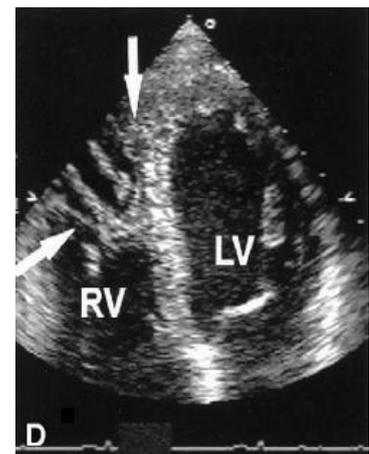
s'agit d'un examen opérateur-dépendant. L'élargissement de la chambre de chasse du VD serait l'anomalie la fréquemment rencontrée (89% des patients), une dysfonction globale du VD est retrouvée chez 62% des malades<sup>27</sup>. L'échographie cardiaque est décrite dans cette étude comme un outil diagnostique très sensible, et relativement spécifique. L'utilisation de l'échographie de contraste et tridimensionnelle pourrait permettre une meilleure visualisation du VD, et ainsi accroître la précision et la reproductibilité de l'examen<sup>28, 29</sup>.



**Figure 6a.** Elargissement de la chambre dde chasse. (coupe parasternale petit axe)



**Figure 6b.** Anévrisme apical. ( coupe apicale 4 cavités)



**Figure 6c.** Trabéculations excessives du VD ( coupe apicale 4 cavités)

#### b. Angiographie ventriculaire droite (Figure 7)

Même si l'angiographie est encore à ce jour considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de DAVD, elle doit être considérée comme une modalité additionnelle pour déterminer la structure et la fonction du ventricule droit. L'examen doit comporter 2 incidences orthogonales : 45° en oblique antérieur gauche (OAG), et 45° en oblique antérieur droit (OAD). Les zones à étudier particulièrement sont l'infundibulum pulmonaire, la paroi libre du VD, et la paroi inférieure, formant le « triangle de la dysplasie ». Les anomalies recherchées sont une dilatation globale du VD, une diminution de la FEVD, des hypokinésies et dyskinésies, des anévrismes infundibulaires, des trabéculations excessives donnant l'aspect classique en « pile d'assiettes », une bandelette modératrice proéminente, des anévrismes apicaux, des diverticules de la paroi inférieure, et une dilatation diastolique de la zone sous-tricuspidienne<sup>30</sup>.

La coexistence d'anévrysmes et/ou de dyskinésies dans les régions sous-tricuspidienne et infundibulaire à l'angiographie a une forte spécificité pour le diagnostic de DAVD (plus de 90%)<sup>31</sup>.

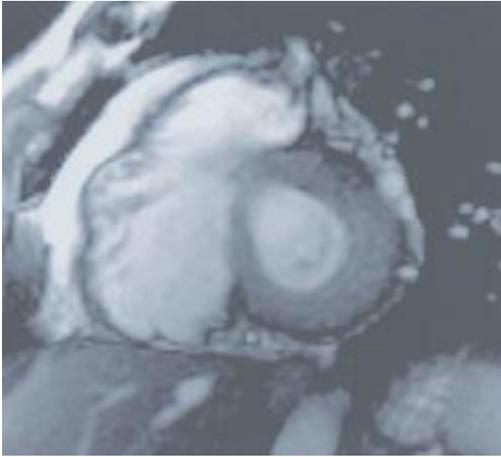


**Figure 7.** Ventriculographie droite (OAD 20°).  
Multiples anévrysmes de la paroi inférieure.

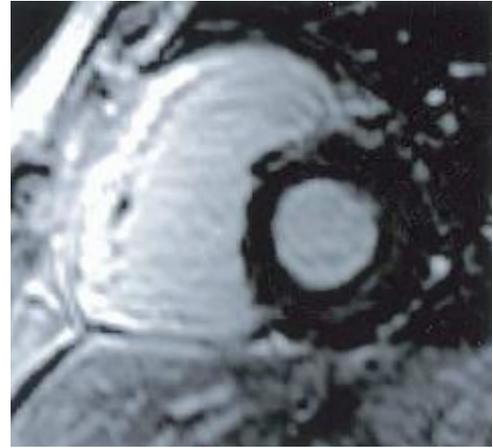
### c. L'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) cardiaque. (Figure 8)

L'IRM est une technique prometteuse pour évaluer le ventricule droit. En effet, elle permet de représenter le VD en 3 dimensions, et ainsi de caractériser au mieux l'architecture complexe du VD. Elle facilite donc l'évaluation du volume du VD et la FEVD. De plus, les séquences dynamiques de cinéangiographie permettent l'évaluation des anomalies de contraction. Un autre avantage de l'IRM est qu'elle permet une caractérisation du tissu myocardique. Un autre outil est possible avec l'IRM : la visualisation d'un rehaussement tardif du myocarde après injection de gadolinium serait un marqueur de l'infiltration fibro-graisseuse myocardique, caractéristique de la maladie<sup>32</sup>. Dans une étude réalisée en 2006<sup>33</sup>, la sensibilité de l'IRM pour le diagnostic de DAVD (dont le diagnostic était établi d'après les critères de McKenna<sup>5</sup>) est de 100%, la spécificité n'est par contre que de 29%. En étudiant les faux-positifs, un certain

nombre d'entre eux étaient porteurs de mutations retrouvées dans la DAVD. Cela pourrait suggérer que l'IRM diagnostiquerait des formes très précoces de DAVD.



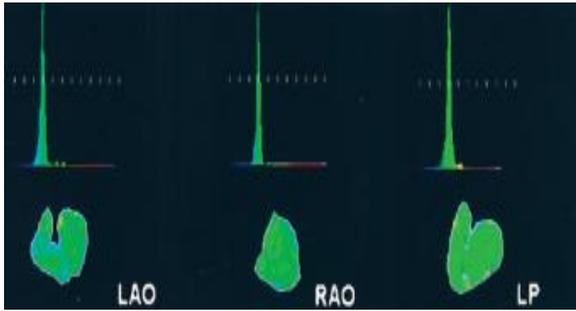
**Figure 8a.** Anévrysme ventriculaire droit (IRM cardiaque petit axe)



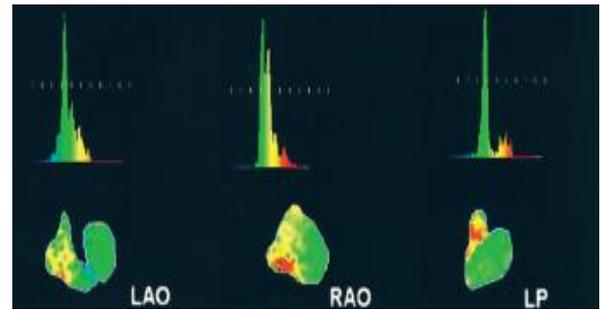
**Figure 8b.** Rehaussement tardif de la paroi libre du VD (IRM cardiaque petit axe)

#### d. Tomoscintigraphie des cavités cardiaques (GBP SPECT)

Il s'agit d'un examen qui consiste en l'injection par voie veineuse de sérum albumine marqué au  $^{99m}\text{Tc}$ . La radioactivité dans les cavités cardiaques est ensuite enregistrée, permettant une reconstruction tridimensionnelle (mode tomographique), et ainsi la mesure des volumes du VG et du VD, ainsi que les fractions d'éjection. Outre les anomalies morphologiques et fonctionnelles retrouvées classiquement dans la DAVD, la gamma-angiocardiographie (GAC) en mode tomographique permet de mettre en évidence des retards de contraction (déphasages) locaux ou régionaux au sein du VD (**Figure 9**). La GAC en mode planaire est utilisée depuis de nombreuses années pour le diagnostic de la DAVD<sup>34</sup>, mais c'est le mode tomographique qui fait actuellement référence. Cet examen a été comparé à l'angiographie pour le diagnostic de la DAVD, avec des résultats comparables<sup>35</sup>. De plus, des anomalies constatées à la GAC chez des patients présentant des arythmies ventriculaires droites sont prédictives de MCS<sup>36</sup>.



**Figure 9a.** GAC en mode tomographie. Sujet normal



**Figure 9b.** GAC en mode tomographie. Anomalies de contraction au niveau de la paroi inférieure, de la paroi libre et de la chambre de chasse.

### C. Autres examens.

La biopsie endomyocardique peut permettre un diagnostic de certitude, mais elle est rarement réalisée en pratique clinique. Outre le caractère invasif de la procédure, le caractère segmentaire de l'infiltration fibro-adipeuse et la rareté de l'atteinte par la maladie du SIV (zone où ont lieu les biopsies) en font un examen très peu sensible<sup>37</sup>.

La place de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) n'est pas clairement établie. Théoriquement, cet examen pourrait avoir une valeur prédictive de la survenue de troubles du rythme ventriculaires, et ainsi guider le traitement, et notamment faciliter les indications de mise en place de défibrillateurs automatiques implantables (DAI). En 2003, Corrado et Al<sup>38</sup> montrent clairement, chez les patients porteurs d'une DAVD, en dehors de tout traitement pharmacologique, que la SVP n'est pas prédictive d'éléments rythmiques ventriculaires.

### 6. TRAITEMENT.

Il n'existe pas à ce jour de traitement pharmacologique de référence pour la prise en charge des arythmies ventriculaires. Selon Wichter et Al<sup>39</sup>, il semblerait que le sotalol (480 mg/j) soit l'antiarythmique de choix, mais l'amiodarone, les  $\beta$ -bloquants (autres que le sotalol) et le verapamil seraient également efficaces. Les antiarythmiques de classe I seraient peu efficaces<sup>39</sup>. Au stade d'insuffisance cardiaque, le traitement pharmacologique sera un traitement classique.

Un autre traitement qui peut être proposé est l'ablation par radiofréquence avec un système de cartographie du substrat myocardique. La place de cette thérapeutique reste à définir, il semblerait que les résultats soient satisfaisants à cours terme, mais que la récurrence de TV augmente avec le temps : 23% de récurrence à 1 an, 27% à 2 ans, et 47% à 3 ans<sup>40</sup>.

Le DAI est un des traitements de prévention de la MCS. En l'absence de grande étude précisant clairement les indications du DAI chez les patients porteurs d'une DAVD, la Société Française de Cardiologie émet une recommandation de classe IIa, niveau de preuve C. Selon cette recommandation, un DAI doit être implanté chez les patients porteurs d'une DAVD avec une atteinte du VG, une histoire familiale de mort subite, ou ayant présenté une syncope d'origine indéterminée<sup>41</sup>.

## 7. OBJECTIFS.

La DAVD est donc une maladie grave, dont le diagnostic est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques. Les conséquences d'un mauvais diagnostic (faux-positifs ou faux-négatifs) peuvent être dramatiques.

Le but de ce travail a été d'évaluer de façon rétrospective la valeur diagnostique des différents examens réalisés dans le bilan d'une suspicion de DAVD.

## **II. MATERIELS ET METHODES.**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, qui a pour but d'évaluer la valeur diagnostique des différents examens utilisés pour le diagnostic de la DAVD.

### **1. PATIENTS.**

Nous avons inclus 49 patients, hospitalisés dans le service de cardiologie du CHU de Nantes entre 1989 et 2007 (dont 6 avant 1998), pour une suspicion de DAVD. Tous ces patients ont eu un bilan étiologique en ce sens.

Dix patients témoins ont également été inclus, de même hospitalisés dans le service de cardiologie du CHU de Nantes, pour des troubles du rythme ventriculaire, des syncopes et des arrêts cardio-respiratoires (ACR). Ces patients ont eu un bilan diagnostic, dont le résultat montre de façon évidente qu'ils sont indemnes de DAVD.

Afin de valider le diagnostic ou non de DAVD, nous avons fait relire l'ensemble du dossier de chacun des 59 patients par 4 experts (Pr Mabo, Pr Probst, Dr Abbey, Dr Lande). Les experts ont travaillé de façon indépendante les uns des autres, les 59 dossiers leurs étaient fournis simultanément. Cette relecture s'est faite en aveugle, l'identité des patients n'était pas divulguée. Nous avons demandé à chaque expert de se prononcer pour chaque dossier selon 4 possibilités : atteint de DAVD, probablement atteint, probablement sain, et sain. Nous avons retenu le diagnostic établi par la majorité des experts : 4 identiques, 3 identiques, ou 2 identiques quand les 2 derniers experts avaient un avis divergent. En cas de 4 avis différents ou de deux diagnostics partagés par 2 experts, nous avons fait appel à un cinquième expert (Pr Le Marec) pour trancher.

## 2. EXAMENS.

### *A. Electrocardiogramme.*

Les ECG de chaque patient ont été interprétés par un expert indépendant (Dr Bru), en aveugle, sans connaissance du reste du dossier du patient. Seuls l'âge et le sexe du patient étaient communiqués. Les critères recherchés en faveur d'une DAVD étaient l'onde epsilon, l'inversion des ondes T de V1 à V3, et une prolongation des QRS  $\geq 110$  ms dans les dérivations précordiales droites, selon les recommandations des sociétés savantes<sup>5</sup>. Au vu du seul ECG, le Dr Bru s'est prononcé en faveur ou non d'une DAVD selon les 4 mêmes possibilités : atteint de DAVD, probablement atteint, probablement sain ou sain.

### *B. Angiographie ventriculaire droite.*

De la même façon, chaque ventriculographie droite réalisée a été relue par un expert (Dr Boiffard), indépendamment du reste du dossier. Cette analyse n'a pas pu être faite en aveugle, puisque le nom du patient apparaît sur le film de ventriculographie. De la même façon, selon son interprétation de chaque ventriculographie (selon les critères énoncés dans l'introduction en I.5.B.b), le Dr Boiffard s'est prononcé en faveur ou non d'une DAVD selon les 4 mêmes possibilités : atteint de DAVD, probablement atteint, probablement sain ou sain.

### *C. IRM cardiaque.*

Chaque IRM cardiaque réalisée a été à nouveau interprétée par un autre expert indépendant (Pr Crochet), qui, selon les comptes-rendus ou les images d'IRM (selon son appréciation de la pertinence du compte-rendu), s'est prononcé en faveur ou non d'une DAVD, toujours selon les 4 mêmes possibilités. Les critères retenus pour l'interprétation ont été les critères de McKenna<sup>5</sup>, auxquels des critères spécifiques à l'IRM ont été rajoutés : hypersignaux graisseux et rehaussement tardif. Les patients pour lesquels l'association de 2 critères majeurs ou d'un critère majeur associé à 2 critères mineurs a été retrouvée ont été classés en tant que atteints de DAVD. L'association d'un critère majeur et d'un critère mineur, d'un critère majeur et de 2 critères IRM, de 2 critères mineurs, ou la présence d'un seul critère majeur ont fait classer le patient en probablement atteint. Enfin, en présence d'un critère

mineur le patient est considéré comme probablement sain, et comme sain en l'absence de tout critère.

#### *D. Tomoscintigraphie des cavités cardiaques.*

Chaque GAC a été réinterprétée en aveugle par un expert indépendant (Dr Helias), sans connaissance du reste du dossier. Les 3 critères retenus ont été : une dilatation du VD (nous avons considéré que le VD était dilaté quand il dépassait les 94 ml/m<sup>2</sup>, selon la moyenne de plusieurs études<sup>42</sup>), une diminution de la FEVD inférieure à 40%, et la présence d'asynchronismes. La présence des 3 critères a permis de considérer le patient comme atteint, 2 critères comme probablement atteint, 1 critère comme probablement sain, et l'absence de critère comme sain.

#### *E. Echocardiographie trans-thoracique.*

Les ETT n'ont pas pu être réinterprétées par un expert indépendant. En effet, les images d'échographie ne sont pas sauvegardées en pratique quotidienne. C'est donc à partir des comptes-rendus, rédigés par différents opérateurs, plus ou moins exhaustifs, que nous nous sommes prononcés en faveur ou non d'une DAVD, toujours selon les 4 mêmes possibilités. Les critères que nous avons retenus sont une dilatation du VD, une diminution de la FEVD, et la présence d'hypokinésies, de dyskinésies et d'anévrysmes. Nous avons procédé comme pour la GAC, en considérant le patient comme atteint en présence de 3 critères, probablement atteint en présence de 2 critères, probablement sain en présence d'un seul critères, et sain en cas d'absence de toute anomalies.

#### *F. ECG à haute amplification.*

Nous avons analysés les ECG à hautes amplifications réalisés à la recherche de potentiels tardifs. Les valeurs normales retenues pour les 3 critères ont été les suivantes : durée du QRS < 114 ms, partie terminale du QRS dont l'amplitude est inférieure à 40 µV < 38 ms, amplitude du potentiel des 40 dernières ms > 20 µV. Nous avons arbitrairement classé les potentiels tardifs en 4 groupes : 3 critères positifs dans un groupe atteints, 2 positifs en probablement atteints, 1 positif en probablement sains, et aucun potentiel tardif positif dans un groupe sain.

### *G. Stimulation ventriculaire programmée (SVP)*

Nous avons considéré comme positive une SVP permettant de déclencher un trouble du rythme ventriculaire soutenu (TV ou FV), syncopal ou non.

### 3. ANALYSE STATISTIQUE.

La concordance entre les diagnostics validés par les 4 experts (ou 5 selon la situation) et les diagnostics proposés par les experts indépendants des examens a été calculée par le coefficient Kappa pondéré. Nous n'avons inclus dans cette analyse que les patients suspects de DAVD, les témoins ne sont pas pris en compte. Le Kappa mesure l'intensité de la concordance réelle entre deux jugements catégoriels appariés. La concordance est d'autant plus élevée que le Kappa est proche de 1. (0,8-1 : excellente, 0,6-0,8 : bonne, 0,4-0,6 : moyenne, 0,2-0,4 : faible, 0-0,2 : mauvaise). Ici, nous avons utilisé le Kappa pondéré puisque les mesures sont semi-quantitatives. Le Kappa « light » est obtenu en moyennant les Kappa individuels.

Afin de calculer la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) de chaque examen, nous avons regroupé pour les diagnostics atteints et probablement atteints en un groupe atteint, et les diagnostics sains et probablement sains en un groupe sain. Nous avons fait ce regroupement pour les diagnostics des experts, ainsi que pour l'évaluation des examens (ECG, ETT, IRM, GAC et ventriculographie droite). Nous avons considéré comme atteint tout patient chez qui la SVP a permis de déclencher un trouble du rythme ventriculaire soutenu. Nous avons considéré comme atteint tout patient chez qui les potentiels tardifs étaient positifs sur 2 ou 3 critères, et comme sain ceux chez qui les potentiels tardifs étaient positifs sur 1 critère, ou négatifs sur les 3 critères.

### III. RESULTATS.

#### 1. POPULATION. (Tableau 3)

49 patients, de 16 à 73 ans, ont été inclus dans ce travail, hospitalisés dans le service de cardiologie du CHU de Nantes pour une suspicion de DAVD. L'âge moyen des patients est de 40,8 ans. Il existe une nette prédominance masculine avec 35 hommes pour 14 femmes. Le motif motivant l'hospitalisation est le plus souvent une TV (n=22), une hyperexcitabilité ventriculaire (n=12), une syncope (n=5), ou des anomalies constatées à l'ECG (n=4). Les 10 patients témoins sont âgés de 13 à 65 ans, avec une moyenne d'âge de 41 ans. Il existe dans cette population 60% de femmes pour 40% d'hommes. L'ACR sur FV est le motif le plus fréquent d'hospitalisation (50%), suivi par les TV (30%) et les syncopes (20%).

**Tableau 3. Caractéristiques générales de la population**

	<b>Patients suspects de DAVD n=49</b>	<b>Témoins n=10</b>
<b>Caractéristiques générales</b>		
Sexe masculin (%)	35 (71,4)	4 (40)
Sexe féminin (%)	14 (28,6)	6 (60)
Age moyen (années)	40,8	41
Antécédents familiaux de mort subite (%)	13 (26,5)	1 (10%)
Antécédents familiaux de DAVD (%)	4 (8,2)	0
<b>Motifs d'hospitalisations</b>		
TV (%)	22 (44,9)	3 (30)
Hyperexcitabilité ventriculaire (%)	12 (24,5)	
Syncope (%)	5 (10,2)	2 (20)
Anomalies ECG (%)	4 (8,2)	
Lipothymies à l'effort (%)	2 (4,1)	
Palpitations (%)	2 (4,1)	
ACR sur FV (%)	1 (2)	5 (50)
Dépistage familial (%)	1 (2)	

## 2. EXAMENS REALISES. (Tableau 4)

Tous les patients ont bénéficié d'un ECG, une IRM cardiaque a été réalisée pour 93,2% d'entre eux, une ETT pour 94,9%, une ventriculographie droite pour 84,7%. La recherche de potentiels tardifs et une stimulation ventriculaire a été pratiquée dans 67,8% des cas, la GAC a été l'examen le moins souvent réalisé, chez 39% des patients.

**Tableau 4. Examens réalisés dans le cadre du bilan étiologique**

	Patients suspects de DAVD n=49	Témoins n=10
<b>Examens réalisés</b>		
ECG (%)	49 (100)	10 (100)
ETT (%)	46 (93,9)	10 (100)
IRM cardiaque (%)	46 (93,9)	9 (90)
Ventriculographie droite (%)	44 (89,8)	6 (60)
ECG haute amplification (%)	36 (73,5)	4 (40)
SVP (%)	36 (73,5)	4 (40)
GAC (%)	23 (46,7)	0 (0)

## 3. DIAGNOSTICS DES EXPERTS.

### A. Concordance des experts.

Nous avons mesuré la concordance (coefficient Kappa pondéré) entre les experts, deux à deux. (Tableau 6)

**Tableau 6. Concordance entre les experts.**

Concordance des experts 2 à 2	Kappa pondéré
Experts 1 et 2	0,42
Experts 1 et 3	0,47
Experts 1 et 4	0,49
Experts 2 et 3	0,36
Experts 2 et 4	0,37
Experts 3 et 4	0,49

La moyenne de ces concordances a permis d'obtenir un Kappa dit de « light », calculé à 0,43. La concordance entre les experts est donc modérée, puisque le Kappa est compris entre 0,4 et 0,6.

*B. Diagnostics des experts. (Tableau 6)*

4 patients ont été classés de façon identique par les 4 experts (2 atteints, 1 probablement sain, 1 sain). 17 ont été classés de la même façon par 3 experts (4 atteints, 7 probablement atteints, et 6 probablement sains). Pour 15 patients, 2 experts ont posés le même diagnostic permettant d'obtenir la majorité puisque les 2 autres experts étaient en désaccord (2 atteints, 8 probablement atteints, 5 probablement sains). Pour les 13 patients restants, 2 experts étaient en désaccord avec les 2 autres pour 12 patients (4 patients entre atteints et probablement atteints, 3 entre probablement atteints et probablement sains, et 5 entre probablement sains et sains). Pour un seul des patients, les 4 experts étaient en désaccord. Pour ces 13 patients, c'est le cinquième expert qui a fait le diagnostic (3 atteints, 3 probablement atteints, 6 probablement sains, et 1 sain).

Les experts ont donc validés sur l'ensemble des 49 patients : 11 atteints, 18 probablement atteints, 18 probablement sains, et 2 sains.

**Tableau 6. Diagnostics des experts pour les malades.**

Diagnostic posé par :	Atteints	Probablement atteints	Probablement sains	Sains	Total
4 experts	2	0	1	1	4
3 experts	4	7	6	0	17
2 experts majoritaires	2	8	5	0	15
Cinquième expert	3	3	6	1	13
<b>Diagnostic final</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>49</b>

Il existe moins d'examens manquants chez les patients classés de la même façon par au moins 3 experts. En effet, 14,3% des 21 patients dont le diagnostic est le même pour au moins 3 experts ont au moins un examen non réalisé, contre 39,3% des 28 autres patients ( $p=0,06$ ).

Les témoins indemnes de DAVD ont été diagnostiqués par les experts comme sains à 85%, probablement sains à 12,5%, et comme probablement atteints à 2,5%. **(Tableau 7)**

**Tableau 7. Evaluation des témoins par les experts.**

	Atteints	Probablement atteints	Probablement sains	Sains
Expert 1	0	1	2	7
Expert 2	0	0	1	9
Expert 3	0	0	2	8
Expert 4	0	0	0	10

#### 4. INTERPRETATION DES EXAMENS PAR LES EXPERTS INDEPENDANTS. **(Tableau 8)**

##### A. ECG.

Sur les 49 ECG réalisés, 10 ont été considérés comme atteints de DAVD, 9 comme probablement atteints, 23 comme probablement sains, et 7 comme sains.

##### B. ETT.

Sur les 46 échographies réalisées, 2 sont considérées comme atteintes, 16 comme probablement atteintes, 9 comme probablement saines, et 19 comme saines.

##### C. IRM.

14 IRM ont été considérées comme ininterprétables, car réalisées il y a plusieurs années, ne permettant pas la recherche de rehaussement tardif. D'autres examens sont artéfactés, rendant l'interprétation impossible. Sur les 32 examens interprétables, 8 sont considérés

comme atteints, 12 comme probablement atteints, 3 comme probablement sains, et 9 comme sains.

*D. Angiographie ventriculaire droite.*

Sur les 44 examens réalisés, 5 sont considérés comme atteints, 27 comme probablement atteints, 9 comme probablement sains, et 3 comme sains.

*E. Gamma-angiocardiographie.*

Sur les 23 examens réalisés, 6 sont considérés comme atteints, 7 comme probablement atteints, 8 comme probablement sains, et 2 comme sains.

*F. ECG à haute amplification.*

Selon le regroupement du nombre de critères positifs (cf matériels et méthodes), 16 examens ont été considérés comme atteints, 2 comme probablement atteints, 6 comme probablement sains, et 12 comme sains.

**Tableau 8. Interprétation des examens.**

	ECG	ETT	IRM	Ventriculographie	GAC	ECG haute amplification
<b>Atteints</b>	10	2	8	5	6	16
<b>Probablement atteints</b>	9	16	12	27	7	2
<b>Probablement sains</b>	23	9	3	9	8	6
<b>Sains</b>	7	19	9	3	2	12
<b>Non interprétables</b>	0	0	14	0	0	0
<b>Total interprétable</b>	49	46	32	44	23	36

**5. VALEUR DIAGNOSTIQUE DES EXAMENS.**

La concordance entre le diagnostic des experts et l'interprétation des examens à visée diagnostique évaluée par le Kappa pondéré est calculé à 0,51 pour la GAC, 0,24 pour l'IRM, 0,21 pour l'ECG, 0,18 pour l'ECG à haute amplification, 0,13 pour l'ETT, et 0,003 pour la ventriculographie droite. **(Tableau 9)**

**Tableau 9. Concordance entre le diagnostic des experts et les examens.**

	<b>GAC</b>	<b>IRM</b>	<b>ECG</b>	<b>ECG haute amplification</b>	<b>ETT</b>	<b>Ventriculo</b>
Kappa pondéré	0,51	0,24	0,21	0,18	0,13	0,003
n	23	32	49	36	46	44

Pour chaque examen, il a été calculé la sensibilité et la spécificité. (**Tableau 10**)

**Tableau 10. Evaluation des examens.**

	<b>GAC</b>	<b>IRM</b>	<b>ECG</b>	<b>ETT</b>	<b>Ventriculo</b>	<b>P. Tardifs</b>	<b>SVP</b>
<b>Sensibilité</b>	0,82	0,76	0,52	0,46	0,74	0,62	0,41
<b>Spécificité</b>	0,66	0,53	0,80	0,72	0,29	0,66	0,86

## **IV. DISCUSSION.**

La dysplasie arythmogène du ventricule droit est une maladie de découverte relativement récente<sup>1</sup>. Il s'agit d'une maladie grave, qui peut être révélée par une mort subite. La DAVD serait une cause fréquente des MCS<sup>2, 21, 22</sup>. Un diagnostic précoce de cette maladie est donc indispensable. Le diagnostic doit également être fiable. En effet, l'implantation d'un défibrillateur est une des thérapeutiques envisagée chez les patients porteurs d'une DAVD<sup>41</sup>, et les conséquences physiques et psychologiques du défibrillateur sont importantes.

Pourtant, il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour le diagnostic de la DAVD. Comme nous l'avons souligné précédemment, le diagnostic de certitude est histologique, et s'avère impossible en pratique clinique. Le diagnostic repose actuellement sur un ensemble de critères combinés, cliniques, électriques et morphologiques<sup>5</sup>. Ces critères, établis par les sociétés savantes, nécessitent la réalisation de plusieurs examens : un ECG et un examen à

visée morphologique (une ETT et/ou une IRM et/ou angiographie ventriculaire droite et/ou une GAC). En pratique clinique, ces examens sont souvent discordants. Un diagnostic fiable est donc d'autant plus difficile à établir.

Nous nous sommes donc posé la question suivante : parmi les examens réalisés couramment en pratique clinique, quel poids faut-il accorder aux examens pour le diagnostic de DAVD ?

Pour cela, nous avons mis en place une étude rétrospective, monocentrique. 49 patients suspects d'être atteints de DAVD, hospitalisés pour bénéficier d'un bilan diagnostique en ce sens, ont été inclus. Notre population est représentative de la population habituellement décrite atteinte de DAVD, avec un âge moyen de 40,8 ans, et une nette prédominance d'hommes (71,4%). L'ensemble du dossier de chaque patient a été relu, en aveugle, de façon indépendante, par 4 experts. Chaque dossier a été classé selon 4 possibilités : atteint de DAVD, probablement atteint, probablement sain, et sain. Ce classement représente les diagnostics posés en pratique clinique devant une suspicion de DAVD. La majorité des diagnostics (avec l'aide d'un cinquième expert dans les cas litigieux) est le diagnostic de certitude que nous avons retenu. Afin de valider la pertinence de ces experts, nous avons inséré au sein de ces 49 patients, 10 témoins, indemnes de DAVD, mais dont la présentation clinique (troubles du rythme ventriculaire, syncope et ACR) et le bilan réalisé peuvent mimer une DAVD. Les experts n'ont pas été informés de la présence de ces témoins. Ces témoins ont été évalués comme sains pour 85% d'entre eux, probablement sains pour 12,5%, et probablement atteints pour 2,5%. Ces résultats confortent donc la qualité de notre diagnostic de référence fondé sur la compétence de nos experts. De plus, nous avons voulu apprécier la concordance des experts entre eux (coefficient Kappa pondéré). La concordance globale des experts est mesurée à 0,43 (concordance modérée). La concordance entre chaque expert est relativement homogène, allant de 0,36 à 0,49. Ainsi, les réponses des experts, même si elles peuvent être différentes, ne sont qu'exceptionnellement opposées. La concordance pourrait être plus importante en cas d'effectif plus important. Sur les 49 patients, 11 ont été considérés comme atteints de DAVD, 18 comme probablement atteints,

18 comme probablement sains, et 2 comme sains. Ces résultats traduisent la difficulté d'établir avec certitude un diagnostic de DAVD (73,5% sont considérés comme « probables »). Le faible nombre de patients sains établi que la suspicion initiale de DAVD est pertinente.

Les bilans étiologiques réalisés sont relativement exhaustifs. En effet, 100% des patients ont bénéficiés d'un ECG, 93,9% d'une IRM et d'une ETT, 89,8% d'une angiographie ventriculaire droite. Par contre, seulement 46,9% des patients ont eu une GAC, ce qui correspond à notre pratique nantaise. Afin d'établir la pertinence de ces examens, ils ont été évalués selon les 4 mêmes possibilités que pour le diagnostic de certitude. Ainsi, les analyses statistiques comparant les examens à notre « gold standard » sont fiables.

Le test de concordance est en faveur de la gamma-angiocardiographie, avec un Kappa pondéré à 0,51. La GAC serait l'examen le plus fiable pour le diagnostic de DAVD. Ce résultat est probablement sous-évalué. En effet, la GAC est l'examen le moins souvent réalisé dans notre étude, ce qui diminue probablement le Kappa. De plus, 6 examens sur 23 sont réalisés en mode planaire, alors que le mode tomographique, aujourd'hui réalisé systématiquement en cas de suspicion de DAVD, est le mode de référence<sup>35</sup>. La GAC est le seul examen qui permet de caractériser des « déphasages » locaux ou régionaux au sein du VD. Au vu de ces résultats, il convient de se poser la question si cette anomalie caractéristique de la DAVD n'est pas une des clefs du diagnostic de la DAVD. La bonne concordance peut être expliquée par une très bonne sensibilité ( $Se=0,82$ ), qui est la plus élevée des examens que nous avons évalué pour le diagnostic de DAVD. La spécificité est correcte ( $Sp=0,66$ ).

L'IRM serait le deuxième examen le plus pertinent, avec un Kappa pondéré calculé à 0,24, tout proche de l'ECG (Kappa 0,21). Si la concordance est comparable entre ces deux examens, leur application en pratique clinique devrait être tout autre. En effet, l'ECG est très facile d'accès, alors que l'IRM n'est disponible que dans certains centres. De plus, nos analyses montrent que l'IRM est un examen sensible ( $Se=0,76$ ) et peu spécifique ( $Sp=0,53$ ), à l'inverse de l'ECG qui est spécifique ( $Sp=0,80$ ) mais peu sensible ( $Se=0,52$ ). Ces données

sur l'ECG sont discordantes avec les données de la littérature qui décrivent l'ECG comme un test sensible mais peu spécifique<sup>23, 24</sup>. Douze IRM (sur 46) n'ont pas pu être interprétées : 4 examens ont présentés des artéfacts, 8 ont été réalisés avant la recherche de rehaussement tardif qui est un marqueur de l'infiltration fibro-graisseuse myocardique caractéristique de la maladie<sup>32</sup>. Le caractère sensible mais peu spécifique de l'IRM est en accord avec les données de la littérature<sup>33</sup>.

Au vu des résultats, la concordance de l'ECG à haute amplification avec le diagnostic de DAVD est modérée (Kappa pondéré calculé à 0,18). Afin d'obtenir ces résultats, nous avons arbitrairement établi le caractère sain ou non de l'examen selon le nombre de critères positifs, ce qui peut être sujet à discussion. La sensibilité (Se=0,62) et la spécificité (Sp=0,66) de cet examen sont correctes pour le diagnostic de DAVD. Ces résultats ne doivent pas faire oublier qu'il s'agit d'un examen non invasif, non irradiant, peu coûteux, et facile d'accès.

L'ETT est peu concordante avec le diagnostic de DAVD, le Kappa pondéré est calculé à 0,13. Ceci est expliqué par une faible sensibilité (Se=0,46), la spécificité est par contre correcte (Sp=0,72). Là encore, la description de l'ETT dans la littérature comme un examen sensible et spécifique<sup>27</sup> est discordante avec nos résultats. La faible sensibilité de l'ETT pour le diagnostic de DAVD nous correspondre à la pratique clinique, en effet l'ETT présente des limites pour l'exploration du VD, et les formes débutantes de DAVD peuvent ne pas être détectées par l'ETT.

L'angiographie ventriculaire droite est l'examen dont le test de concordance est le moins performant (Kappa pondéré= 0,003). Ceci est expliqué par une très mauvaise spécificité (Sp=0,29), malgré une sensibilité correcte (se=0,74). Ce résultat doit remettre en question l'étiquette de « gold standard » que représente ce test pour le diagnostic de DAVD.

Plus le bilan réalisé à la recherche d'une DAVD est exhaustif, meilleure est la concordance entre les experts pour le diagnostic de DAVD. Cela incite à faire un bilan le plus complet possible en cas de suspicion de DAVD.

Contrairement aux autres examens, du fait de la nature même des résultats, nous n'avons pas pu appliquer le test de concordance à la stimulation ventriculaire programmée. Si la sensibilité de cet examen pour le diagnostic de DAVD n'est pas bonne ( $Se=0,41$ ), sa spécificité est par contre excellente ( $Sp=0,86$ ), la meilleure des examens que nous avons évalué. Ces résultats sont particulièrement intéressants. En effet, du fait de sa nature invasive, la SVP n'a pas vocation à être un examen de dépistage. Sa faible sensibilité va en ce sens. Sa très bonne spécificité est par contre beaucoup plus intéressante en pratique clinique. En effet, le déclenchement d'un trouble du rythme ventriculaire soutenu chez un patient suspect d'être atteint de DAVD serait en faveur d'une DAVD.

## LIMITES

La DAVD est une maladie rare. En conséquence, il est difficile d'étudier une population importante. Notre population comporte 49 patients, ce qui est comparable à ce que l'on retrouve dans la littérature : Marcus et Al<sup>4</sup> : 24 cas, Nava et Al<sup>11</sup> : 9 familles, Corrado et Al<sup>22</sup> : 22 cas, Nasir et Al<sup>25</sup> : 50 cas, Yoerger et Al<sup>27</sup> : 29 cas, Tandri et Al<sup>32</sup> : 30 cas. Pourtant, les analyses statistiques auraient plus de puissance avec un échantillon plus important.

Nous avons essayé d'obtenir un diagnostic de certitude le plus fiable possible, avec l'aide de 5 experts, ce qui semble être le cas. Malheureusement, compte tenu de la nature même de la maladie et de ce travail qui porte justement sur les difficultés à diagnostiquer la DAVD, nous ne pouvons affirmer à 100% la fiabilité des diagnostics.

Les examens évalués ne sont pas réalisés de façon exhaustive, ce qui correspond à notre pratique clinique. La GAC notamment n'est réalisé que chez 23 patients, et l'IRM s'est avérée ininterprétable chez 12 patients.

## **V. CONCLUSION.**

Le diagnostic d'une DAVD est difficile, et nécessite la réalisation d'examens multiples qui sont souvent contradictoires.

Ce travail montre que la gamma-angiocardiographie semble être l'examen le plus fiable pour le diagnostic de DAVD, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. L'IRM a une place dans cette démarche diagnostique, principalement grâce à une bonne sensibilité. L'ECG est peu sensible, mais du fait de son faible coût, de son accessibilité, et de sa grande spécificité, doit être réalisé de façon systématique. Le même raisonnement peut être tenu pour l'échographie cardiaque, même si elle est moins sensible et spécifique que l'ECG. L'angiographie ventriculaire droite n'a peut être plus sa place à la recherche d'une DAVD. En effet, cet examen est peu spécifique, et sa grande sensibilité peut être concurrencée par la GAC et l'IRM qui sont des examens non invasifs (et non irradiant pour l'IRM). Enfin, le déclenchement de troubles du rythme ventriculaires soutenus à la SVP serait spécifique de l'existence d'une DAVD chez ces patients suspects d'être atteints.

La réalisation d'un bilan le plus exhaustif possible apparaît toujours comme un élément important pour le diagnostic de la DAVD.

Un travail portant sur un plus grand nombre de patients donnerait plus de portée à ces résultats.

## VI. BIBLIOGRAPHIE.

1. Fontaine G, Guiraudon G, Franck R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: Study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE (eds). Reentrant arrhythmias. Lancaster: MTP Pub. 1977:334-50.
2. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33.
3. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* 1986;56:321-6.
4. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-98.
5. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
6. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996;94:983-91.
7. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:892-5.
8. Grumbach IM, Heim A, Vonhof S, et al. Cocksackievirus genome in myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Cardiology* 1998;89:241-5.
9. Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation* 1998;97:1571-80.
10. Fontaliran F, Fontaine G, Fillette F, Aouate P, Chomette G, Grosogeat Y. [Nosologic frontiers of arrhythmogenic dysplasia. Quantitative variations of normal adipose tissue of the right heart ventricle]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991;84:33-8.
11. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1222-8.
12. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* 2000;101:E101-6.
13. Rahman P, Jones A, Curtis J, et al. The Newfoundland population: a unique resource for genetic investigation of complex diseases. *Hum Mol Genet* 2003;12 Spec No 2:R167-72.
14. Dokuparti MV, Pamuru PR, Thakkar B, Tanjore RR, Nallari P. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2005;50:375-81.
15. Pilichou K, Nava A, Basso C, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:1171-9.
16. Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001;10:189-94.
17. Marx SO, Ondrias K, Marks AR. Coupled gating between individual skeletal muscle Ca<sup>2+</sup> release channels (ryanodine receptors). *Science* 1998;281:818-21.
18. Valente M, Calabrese F, Thiene G, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998;152:479-84.
19. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1190-6.
20. Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: perspectives on disease. *Z Kardiol* 1999;88:550-4.
21. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316-20.
22. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89:588-96.
23. Nava A, Rossi L, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathie-dysplasia. Amsterdam: Elsevier, 1997. 1997.

24. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000;102:278-84.
25. Nasir K, Bomma C, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110:1527-34.
26. Peters S, Trummel M, Koehler B, Westermann KU. The value of different electrocardiographic depolarization criteria in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2007;40:34-7.
27. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:860-5.
28. Lopez-Fernandez T, Garcia-Fernandez MA, Perez David E, Moreno Yanguela M. Usefulness of contrast echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:391-3.
29. Prakasa KR, Dalal D, Wang J, et al. Feasibility and variability of three dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:703-9.
30. Fontaine G, Fontaliran F, Hebert JL, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med* 1999;50:17-35.
31. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000;83:588-95.
32. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:98-103.
33. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2132-40.
34. Cosnay P, Fauchier JP, Philippe L, et al. [Isotope angiographic study of 30 cases of ventricular tachycardia with Fourier phase analysis]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988;81:463-74.
35. Casset-Senon D, Philippe L, Babuty D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by fourier analysis of gated blood pool single-photon emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82:1399-404.
36. Le Guludec D, Gauthier H, Porcher R, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation* 2001;103:1972-6.
37. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996;132:203-6.
38. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.
39. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29-37.
40. 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;111:3209-16.
41. Aliot E, Chauvin M, Daubert JC, et al. [Indications for implantable automatic ventricular defibrillators. A report from the Heart Rhythm Group of the French Society of Cardiology]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:141-54.
42. Daubert JC, Descaves C, Langella B, Mabo Ph, De Place C. La cinéangiographie sélective du ventricule droit: technique, résultats et intérêts pratiques. *L'information cardiologique* 1988; 12(6): 487-510.

## VII. ANNEXES

### Annexe 1. Interprétations des dossiers et examens par les experts.

Pour les 5 experts, le diagnostic final, l'ECG, l'IRM, la ventriculo, la GAC et l'ETT :

- 1 : Atteint.
- 2 : Probablement atteint.
- 3 : Probablement sain.
- 4 : Sain.

Pour les potentiels tardifs :

- 0 : Aucun critère positif.
- 1 : 1 critère positif.
- 2 : 2 critères positifs.
- 3 : 3 critères positifs.

Pour la SVP :

- 0 : Absence de trouble du rythme ventriculaire soutenu déclenché.
- 1 : Trouble du rythme ventriculaire soutenu déclenché.

Pour l'ensemble du tableau :

- NE : Non Exploitable.
- NR : Non Réalisé.

Les patients en rouge sont les témoins.

Numéro patient	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	dg final	ECG	IRM	Ventriculo	GAC	ETT	P. Tardifs	SVP
1	2	4	3	3		3	3	2	3	2	4	NR	NR
2	1	1	1	1		1	1	2	2	NR	2	0	1
3	2	2	3	2		2	2	NE	2	2	2	NR	0
4	1	1	1	1		1	1	2	2	NR	3	2	0
5	1	1	2	2	2	2	3	1	1	NR	2	NR	0
6	2	2	3	3	3	3	3	NE	2	3	2	0	1
7	2	1	2	3		2	1	NE	3	1	2	0	0
8	3	2	3	3		3	2	NR	2	4	4	3	NR
9	3	2	4	2		2	3	NE	3	NR	3	3	0
10	2	1	3	1		1	4	3	2	1	4	3	0
11	1	1	2	1		1	1	NE	2	1	3	3	0
12	2	1	2	1	1	1	1	NE	2	NR	3	1	1
13	3	3	3	4		3	3	4	2	3	4	1	0
14	2	2	2	4		2	3	1	4	NR	NR	3	1
15	2	1	3	3		3	3	4	1	NR	2	3	0
16	2	1	2	3		2	1	4	2	NR	2	2	1
17	3	1	2	2		2	3	NE	2	NR	3	NR	NR
18	2	1	2	3		2	1	NE	NR	NR	4	NR	1
19	3	3	2	1		3	2	2	2	NR	2	NR	0
20	3	4	3	4	3	3	3	NE	4	NR	4	NR	NR
21	3	3	2	3		3	4	4	2	1	3	1	0
22	3	1	4	3		3	4	NE	NR	NR	2	0	NR
23	3	3	4	4	3	3	4	2	4	4	4	0	0
24	3	2	3	3		3	3	NR	2	NR	4	NR	0
25	1	4	2	2		2	3	2	1	NR	4	NR	1

## Annexe 1. (suite)

Numéro patient	Expert 1	Expert 2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	dg final	ECG	IRM	Ventriculo	GAC	ETT	P. Tardifs	SVP
26	1	1	1	2		1	2	1	2	NR	1	NR	1
27	3	1	1	2		1	2	1	2	NR	1	3	NR
28	3	2	2	3	2	2	1	NE	2	NR	2	NR	0
29	3	3	3	3		3	3	1	2	2	4	3	NR
30	1	1	2	1		1	3	NR	1	NR	3	3	NR
31	1	1	2	1		1	2	NE	2	1	2	3	NR
32	2	2	3	3	3	3	3	1	NR	NR	4	3	0
33	2	4	3	2		2	4	2	3	NR	2	0	NR
34	4	4	4	4		4	3	4	2	NR	NR	1	0
35	2	1	3	4	2	2	3	2	NR	2	4	3	NR
36	3	1	2	2		2	3	NE	1	NR	2	3	0
37	1	1	2	2	1	1	2	NE	2	NR	3	3	1
38	2	1	2	2		2	2	4	3	2	4	1	1
39	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	2	NR	NR
40	2	4	2	2		2	4	1	3	NR	4	1	0
41	3	4	4	4		4	3	4	NR	NR	4	2	0
42	4	3	4	4		4	4	NR	4	NR	4	NR	NR
43	4	4	4	4		4	3	2	3	NR	4	NR	1
44	4	4	4	4		4	4	4	3	NR	4	0	0
45	4	4	4	4		4	3	4	NR	NR	4	NR	NR
46	3	4	3	4	3	3	3	4	NR	NR	4	0	NR
47	4	4	4	4		4	3	4	NR	NR	4	NR	NR
48	3	4	3	3		3	3	2	2	3	4	0	0
49	3	4	3	4	4	4	3	3	NR	3	NR	NR	NR
50	4	3	3	4	3	3	3	4	3	3	4	3	0
51	4	4	4	4		4	3	4	3	NR	4	2	1
52	2	2	2	3		2	3	2	2	2	4	0	0
53	3	1	3	3		3	1	4	3	2	3	0	0
54	4	4	3	4		4	2	NE	4	NR	4	NR	NR
55	2	2	2	3		2	3	3	2	3	4	0	0
56	2	3	2	2		2	3	2	3	3	2	3	0
57	3	1	2	3		3	1	4	2	NR	2	0	1
58	4	3	3	4	3	3	4	2	2	3	4	0	0
59	2	4	4	4		4	3	NE	3	NR	4	NR	NR

NOM : **LEBRUN** PRENOM : **ERWAN**. - **Evaluation rétrospective de la valeur diagnostique des différents examens réalisés dans le bilan d'une suspicion de Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit.**

---

La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) est une maladie rare, qui peut être révélée par une mort cardiaque subite. Il n'existe pas à ce jour d'examen de référence pour son diagnostic.

Ce travail est une étude rétrospective, monocentrique, dont le but est d'évaluer la valeur diagnostique des différents examens réalisés pour le diagnostic de la DAVD.

Quatre experts (aidé d'un cinquième pour les cas litigieux) ont évalué en aveugle et de façon indépendante l'ensemble du dossier de 49 patients hospitalisés en cardiologie au CHU de Nantes pour une suspicion de DAVD. Chaque examen réalisé a également été réévalué par un expert de l'examen, indépendamment du reste du dossier. Nous avons étudié la concordance entre les examens et l'existence ou non d'une DAVD.

La gamma-angiocardioraphie est l'examen dont la concordance avec le diagnostic de DAVD est la meilleure, suivie par l'IRM cardiaque et l'électrocardiogramme (ECG). L'échographie cardiaque, l'angiographie ventriculaire droite et l'ECG à haute amplification sont mal corrélés au diagnostic de DAVD. Chez ces patients suspects de DAVD, la survenue de troubles du rythme ventriculaire par la stimulation ventriculaire est très spécifique de l'existence d'une DAVD.

---

**Mots clefs** : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit - Diagnostic - Gammaangiocardioraphie - IRM - ECG – Angiographie ventriculaire droite – Echocardiographie.