



HAL
open science

Cardiomyopathie dilatée à QRS fins : suivi des patients implantés en prévention primaire d'un défibrilateur

Fabien Baruffaldi

► **To cite this version:**

Fabien Baruffaldi. Cardiomyopathie dilatée à QRS fins : suivi des patients implantés en prévention primaire d'un défibrilateur. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932030

HAL Id: hal-01932030

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932030v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine
Spécialisée

Par

Fabien BARUFFALDI

Le 10 octobre 2016

Cardiomyopathie dilatée à QRS fins : suivi des patients implantés en prévention primaire d'un défibrillateur.

Membres du jury :

M. le Professeur SADOUL Nicolas	Président
M. le Professeur JUILLIERE Yves	Juge
M. le Professeur CAMENZIND Edoardo	Juge
M. le Docteur BLANGY Hugues	Directeur



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean -Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean -Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS 42^{ème}

Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury, Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur de Cardiologie et maladies vasculaires

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce Jury de thèse, nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Votre enseignement et votre encadrement tout au long de nos études nous a permis d'être présents ce jour, face à vous. Nous vous sommes reconnaissants pour votre accompagnement au sein de votre service.

A nos maîtres et juges, Monsieur le Professeur Yves JULLIERE

Professeur de Cardiologie et maladies vasculaires

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail. Vous nous avez accompagnés tout au long de notre formation en tant qu'externe puis interne et nous sommes chanceux de vous présenter ce travail. Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND

Professeur de Cardiologie et maladies vasculaires

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail, vous nous faites l'honneur de votre présence et nous vous sommes reconnaissants pour la transmission de votre savoir et de votre sagesse. Nous vous exprimons notre plus profond respect.

A notre directeur de thèse et juge, Monsieur le Docteur Hugues BLANGY

Docteur en médecine, cardiologie et maladies vasculaires

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et nous vous en sommes reconnaissants. Merci pour votre aide précieuse et votre critique qui ont permis sa réalisation. Merci pour la confiance que vous nous avez donné, nous espérons en être et en rester digne.

Je remercie tous les praticiens hospitaliers, assistants et chefs de clinique qui ont participé à ma formation.

Je remercie les Docteurs P.Admant, S.Henrion et V.Thuus pour m'avoir accueilli dans leur service de cardiologie de l'Hôpital Emile Durkheim, vous m'avez guidé lors de mes premiers pas d'interne en médecine.

Je remercie les Docteurs A.Aldaoud, M.Halalchi, M.Moussa-Maksour, MA.Preiss et JY Thisse pour l'accueil qui m'a été fait dans le service de cardiologie de l'Hôpital Bel-Air de Thionville, vous m'avez permis de consolider les bases que j'avais acquises et de continuer la découverte de notre spécialité.

Je remercie les Professeurs A.Gérard, B.Levy et les docteurs C.Thivilier, P.Perez, A.Kimmoun, pour leur accueil dans le service de réanimation médicale du CHU de Nancy Brabois. Merci pour m'avoir permis d'apprendre à vos côtés.

Je remercie les Docteurs K.Khalifé, J.Bertrand, M.Boursier, F. Heliot, M.Valla, M.Yassine, A.Zanutto, J.Bayard, G. Tzintzilla du service de cardiologie du CHR de Metz. Vous m'avez beaucoup apporté pendant ce semestre et je vous en remercie.

Je remercie tout particulièrement l'ensemble des **praticiens hospitaliers et chefs de clinique-assistants** du service de cardiologie du CHU de Nancy m'ayant encadré tout au long de ma formation d'interne de cardiologie,

Les professeurs E. Aliot, C. De Chillou, F Zannad et les docteurs M. Andronache, B. Brembilla-Perrot, S. Carillo, R. Deballon, K. Djaballah, L. Freysz, N. Girerd, O. Huttin, S. Lemoine, I. Magnin-Poull, F. Moulin, B. Popovic, C. Selton-Suty, C. Venner, T. Villemin

Vous m'avez beaucoup apporté, tant sur le plan professionnel que personnel, vous m'avez donné tous les éléments nécessaires à mon exercice actuel et futur. Je vous remercie de m'accueillir au sein de votre équipe pour mon clinicat.

Je remercie également **mes anciens assistants**, grâce auxquels j'ai le plus appris, et qui m'ont accompagné de mes premiers pas en tant qu'interne de cardiologie à mon dernier semestre : C. Lalevée, F. Benzakin, A. Olivier, JM. Sellal, PA. Metzdorf, M. Benichou, E. Novy, T. Auchet et CH. Maigrat.

Je remercie les **équipes paramédicales** des services qui m'ont accueilli pour leur soutien, leur amitié et leur grande sympathie. J'espère avoir été digne d'évoluer dans des équipes formidables, aux qualités humaines indéniables.

A l'ensemble de mes co-internes de cardiologie : Marc, Samuel, Pierre-Cyril, Elisabeth, Rumas, Thibault, Julien, François, Sarah D., Julie, Marine (merci pour ce semestre en USIC), Nicolas, Charlotte, Guillaume, Laura, Nefissa, Raphaël, Mathieu R., Gauthier, Nathalie N, Jérôme, Mathieu E., Nathalie P., Hugo, Selin, Mathieu B., Jordan, merci pour ces mois passés avec vous.

Une pensée particulière pour Sarah Pierre et Mathieu Becker, merci pour ces mois à vos côtés, pour votre amitié, elle m'est et me restera chère.

A mes co-internes de réanimation, aka « Blanche-neige et les 6 autres nains »: Lulu, Paul Henri, Julien, Thomas, Mathieu, Laurent : merci pour ce semestre à vos côtés, nous avons beaucoup appris les uns des autres et je vous en suis reconnaissant.

A mes amis, présents depuis de nombreuses années ;

Matthieu, tu es mon plus vieil ami et ton amitié m'est chère, merci pour toutes ces années à grandir à tes côtés, merci pour ton soutien qui dure depuis tant d'années.

Cyril, tu as toujours été là quand j'en avais besoin et depuis si longtemps, merci pour tout ce que tu m'apportes, ton amitié m'est indispensable.

Yannick, tu es l'un de mes plus chers amis, avoir grandi à tes côtés m'a beaucoup apporté, merci pour ton amitié, ta présence et ta bonne humeur constante.

A Axelle S, Lou, Aurore, Marina, Florent et Delphine (et aussi à "bébé-Georges" qui n'est pas encore là !), Christophe et Chadia, Paul et Camille, Nico, Axelle M, Séverine, Sarah B.

A ma famille, pour leur soutien et leur amour dont je ne saurais me passer.

A mes parents, merci de m'avoir donné tous les atouts pour, chaque jour, réussir tant ma vie professionnelle que personnelle. Merci pour votre soutien indéfectible qui m'a porté aussi loin.

A ma sœur Claire, qui m'a beaucoup donné depuis ma naissance, qui veillait sur moi et à qui je dois tant. Merci pour m'avoir accompagné depuis toujours.

A mes grand-parents, ma grand-mère Violette qui m'a donné beaucoup d'amour et de soutien, autant dans les défaites que dans les victoires, merci. A mes grand-pères Raymond, Jean et « Mamie Onone », qui me regardent de là où ils sont. J'espère qu'ils sont fiers de moi. Vous m'avez tant donné lorsque vous étiez encore là.

A mes futurs beaux-parents, Célia et Dominique, et à mes petites sœurs par alliance, Magali et Pauline, je vous remercie pour votre soutien.

A Yvette et Jeannot, Josiane et Michel.

A Cindy, je dédie surtout ma thèse à toi, ma fiancée, je t'aime de tout mon cœur, tu m'as soutenu tout au long de ces années et fait de moi celui que je suis, il n'y a pas de mot pour exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour toi. Merci pour ton soutien inébranlable, irremplaçable et inestimable.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Abréviations	19
Rappels théoriques	20
I. La cardiomyopathie dilatée	21
A. Généralités – Epidémiologie	21
B. Classification, étiologie et génétique	22
1. Forme familiale	22
2. Forme sporadique	23
C. Physiopathologie	26
D. Modalités de diagnostic et enquête familiale	27
1. Diagnostic positif	27
2. Diagnostic différentiel	29
3. Diagnostic étiologique	30
4. Enquête familiale	31
E. Evolution et facteurs pronostiques.	31
F. Traitement	33
1. Les règles hygiéno-diététiques et traitements spécifiques	33
2. Traitement médicamenteux	34
3. Traitement électrique	37
4. Traitement chirurgical	39
5. Réadaptation cardiovasculaire	40
G. Conclusion	40
Bibliographie des rappels théoriques	41
Annexes des rappels théoriques	48
Article: Defibrillator in non-ischemic cardiomyopathy implanted in primary prevention without CRT. A single center experience.	51
Abstract	53
Introduction	54
Methods	55
Results	57

Discussion	59
Study limitations	62
Conclusion	62
Tables and figures	63
Bibliography	73
Conclusion et perspectives	77
Bibliographie	83
Résumé	85

Liste des abréviations

ACFA/FA : Fibrillation atriale
ARA II : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
BBD : Bloc de branche droite
BBG : Bloc de branche gauche
BNP : *Brain Natriuretic Peptid*
CMD : Cardiomyopathie dilatée
CMI : Cardiopathie ischémique
DAI : Défibrillateur automatique implantable
DTDVg : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
EGM : Electrogramme intramyocardique.
ESV : Extrasystoles ventriculaires
FeVg : Fraction d'éjection du ventricule gauche
FV : Fibrillation ventriculaire
HTA : Hypertension artérielle
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
ICD : Implantable Cardioverter Defibrillator
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
SCD : Sudden cardiac death
SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
VO2 max : Consommation d'oxygène maximale
VT - TV : Ventricular Tachycardia - Tachycardie ventriculaire

RAPPELS THEORIQUES

I. La cardiomyopathie dilatée

« Les cardiomyopathies dilatées (CMD) sont caractérisées par une dilatation des ventricules et une dysfonction systolique avec une épaisseur myocardique normale, le diagnostic est porté en échocardiographie bidimensionnelle. La CMD entraîne progressivement dysfonction cardiaque et déclin de la fonction contractile du ventricule gauche, arythmies ventriculaires et supraventriculaires, anomalies de conduction, complications thrombo-emboliques et mort subite ou par insuffisance cardiaque. » (1)

A. Généralités - Epidémiologie

La cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie la plus fréquente après la cardiopathie ischémique, est une forme de cardiomyopathie dans laquelle les cavités cardiaques gauches principalement et parfois droites sont dilatées, et présentent une augmentation de la masse myocardique, avec une atteinte associée de la contractilité cardiaque, conduisant à un degré plus ou moins variable d'insuffisance cardiaque clinique, associée à un sur-risque de mort subite. Afin de poser le diagnostic de CMD, les diagnostics de cardiopathie ischémique, valvulaire, hypertrophique et congénitale doivent avoir été écartés.(2) L'origine de la CMD est multiple, elle peut être secondaire à une atteinte primitive, alors d'origine génétique, mais également infectieuse (post myocarditique), toxique (post alcoolique), iatrogène (post chimiothérapie) ... De nombreuses modalités diagnostiques sont rencontrées et les progrès de l'imagerie permettent d'établir des scores diagnostiques et pronostiques de plus en plus précis. Son traitement repose sur un arsenal thérapeutique de plus en plus riche, qu'il soit médicamenteux, électrique, chirurgical ou encore de réadaptation.(1,3-6)

L'épidémiologie de la CMD est complexe, s'agissant d'une pathologie multifactorielle, parfois méconnue et souvent sous-estimée. L'incidence est estimée de 5 à 8 cas pour 100 000, pour une prévalence de 36 cas pour 100 000 habitants et celles-ci augmentent parallèlement au développement de la cardiologie et de l'imagerie. Elle touche trois hommes pour une femme, entre 20 et 40 ans. Pour les CMD d'origine génétique, la pénétrance est complète aux environs de 50 ans. L'étiologie secondaire principale en France est l'intoxication alcoolique. Le pronostic est sévère puisque la CMD est la première cause de greffe cardiaque en France, avec une mortalité similaire aux autres causes de cardiopathie, c'est-à-dire supérieure à 50% à 5 ans. Celle-ci ne cesse de décroître depuis l'avènement du traitement de l'insuffisance cardiaque.(6)

B. Classification, étiologie et génétique

De nombreuses classifications ont été décrites (7–10) afin d'organiser les multiples étiologies des CMD, citons essentiellement la classification de l'OMS de 1998, reprise et modifiée par l'American Heart Association en 2006 (1) pour identifier causes primaires et secondaires. L'atteinte cardiaque est centrale dans la CMD primitive, elle s'inscrit classiquement dans un tableau plus général dans le cadre d'une atteinte secondaire. La classification de l'European Society Of Cardiology distingue quant à elle les atteintes familiales et les atteintes sporadiques, une atteinte mono-génique expliquant les formes familiales, une atteinte sporadique pouvant être liée à une susceptibilité génétique à une atteinte toxique, inflammatoire, infectieuse ou encore carencielle.

La CMD est d'étiologie « mixte » selon l'AHA (1), ainsi regroupe-t-elle des causes primitives, génétiques, ou secondaires et acquises, alors inflammatoires, toxiques, infectieuses avec une prédisposition génétique.

1. Formes familiales

Représentant jusqu'à 30% des CMD, les formes familiales sont des formes classiquement monogéniques avec des présentations cliniques différentes, tant selon l'atteinte individuelle que selon l'atteinte familiale. La transmission est variable selon les gènes impliqués et peut être autosomique dominante, récessive, mitochondriale ou liées à l'X.(11,12). Les mutations du gène de la Titine sont présentes chez 25% des CMD familiales(2,13) (mais également dans 18% des formes sporadiques). Les gènes codant pour la troponine T(14), la Lamine A/C (15,16), l'actine cardiaque(17) sont de transmission autosomique dominante tandis que le gène de la dystrophine(18) est transmis via le chromosome X. Une mutation du gène de la desmoplakine(19) sera exprimée si les deux allèles sont mutés de par une transmission autosomique récessive. Ces mutations ont en commun d'être responsables d'une diminution de la puissance développée par le sarcomère du cardiomyocyte, soit par altération directe de la force générée, soit par altération de sa transmission. Parmi ces pathologies monogéniques, on distinguera celles qui n'auront pour expression phénotypique qu'une cardiomyopathie dilatée de celles au sein desquelles la cardiomyopathie ne sera qu'un aspect d'une pathologie génétique multi-organique. Les atteintes cardiaques pourront également associer des troubles conductifs ou encore de l'excitabilité.

a. Formes autosomiques récessives

Les formes autosomiques récessives représenteraient de 15 à 20% des CMD et l'expression clinique serait plus bruyante et le pronostic encore plus réservé que dans les formes autosomiques dominantes.(6)

b. Formes liées à l'X

Les formes liées à l'X sont essentiellement représentées par les myopathies de Duchenne et de Becker, le tableau clinique étant celui de myopathies du sujet jeune, et dont l'atteinte cardiaque s'inscrit dans un tableau plus global de myopathie avec un pronostic réservé principalement par l'atteinte neuromusculaire. Le syndrome de Barth(20), par atteinte du gène de la taffazine, touche des jeunes garçons et associe CMD, neutropénie et acidurie.

c. Formes mitochondriales

Les formes mitochondriales, exclusivement transmises par la mère, sont classiquement secondaires à des délétions importantes de l'ADN mitochondrial entraînant un déficit de la chaîne respiratoire, principale source d'ATP des cellules.

2. Les formes sporadiques

Par opposition aux formes familiales, les formes sporadiques représentent 70% des CMD. Celles-ci sont d'origine multifactorielle, avec une participation génétique, qu'il s'agisse d'une mutation de novo ou de l'expression d'un ou plusieurs gènes de susceptibilité génétique à des agents environnementaux.

a. Origine toxique

Les CMD peuvent avoir une origine toxique. Il s'agit d'atteintes secondaires notamment à une intoxication éthylique chronique, étiologie fréquente en France et dans les pays développés (1/3 des CMD)(21,22). Il existe alors une fibrose interstitielle aspécifique, une maladie des petits vaisseaux. La CMD débute alors par une atteinte diastolique. Une consommation supérieure à 90 grammes (soit environ 9 verres de vin par jour) par jour pendant 5 ans augmente le risque de CMD de 50%. Dans 50% des cas, elle peut régresser totalement ou partiellement à l'arrêt de l'intoxication. Outre sa toxicité directe sur le myocyte, les mitochondries et l'atteinte du signal cellulaire de transduction, l'alcool est également toxique par atteinte du métabolisme (carence en B1, surcharge en cobalt des buveurs de bières). Le génotype DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine augmente 16 fois le risque de CMD en cas d'intoxication éthylique chronique.(23)

b. Origine iatrogène

L'atteinte iatrogène est classiquement secondaire à des chimiothérapies cardiotoxiques comme les anthracyclines ou encore le cyclophosphamide, mais de nouvelles molécules d'apparition plus récente présentent une cardiotoxicité reconnue comme le trastuzumab(24), l'imatinib(25) ou encore le paclitaxel. La toxicité de ces drogues peut s'exprimer bien à distance de la chimiothérapie, mais celle-ci peut également intervenir dès les premières perfusions. Son incidence est en constante augmentation, parallèlement à l'augmentation de la survie des patients cancéreux.

Les mécanismes de cardiotoxicité peut être multiples(26), et classés en 4 groupes : atteinte directe des cardiomyocytes (anthracyclines), dérégulation de la coagulation (agents alkylants), HTA avec HVG et atteinte diastolique (anti-angiogéniques) ou encore effet pro-arythmogène, notamment FA (agents cytostatiques).

Les patients les plus à risque d'atteinte cardiaque des chimiothérapies sont les sujets jeunes, de sexe féminin, afro-américain et les patients présentant une atteinte cardiaque préexistante.

c. Origine infectieuse

Toute myocardite infectieuse peut évoluer à terme vers une CMD. Les infections virales. Dans les pays occidentaux, l'origine virale est la première cause de myocardite(27), principalement en cas d'infection à entérovirus, parvovirus B19, coxsackies ou encore adénovirus. Le tropisme cardiaque de ces virus est à l'heure actuelle méconnu. Dans les pays du sud, l'atteinte parasitaire est la première cause. On estime que 7 à 52% des CMD seraient imputables à une myocardite. L'atteinte myocardique peut être localisée ou diffuse. Plusieurs formes ont été décrites selon la classification de Lieberman (28). L'intérêt de la biopsie est discuté mais reste une recommandation de classe I dans le cadre de la myocardite à cellules géantes, devant l'existence d'un traitement spécifique associant plusieurs drogues immunosuppressives.

La myocardite du VIH peut être secondaire au virus lui-même et est présent dans 50% des cas d'infection et souvent asymptomatique. Les infections opportunistes peuvent également être responsable de myocardite parmi lesquelles on ne citera que la toxoplasmose, tuberculose, herpès ou encore cytomégalovirus.

La myocardite de Lyme est parfois rencontrée, bien que celle-ci se manifeste essentiellement par des troubles conductifs de plus ou moins haut grade, d'authentiques atteintes myocarditiques sont possibles, classiquement peu sévères. La doxycycline ou la ceftriaxone

sont les molécules de choix du traitement de cette pathologie transmise par les tiques et secondaire à l'infection à *Borrelia burgdorferi*.

Nous ne ferons que citer la maladie de Chagas, dont la forme myocardique reste rare mais grave dans nos contrées.

d. Origine infiltrative

Bien que classiquement représentée par des formes mimant une cardiomyopathie hypertrophique, les atteintes cardiaques infiltratives évoluées peuvent se présenter sous la forme de CMD.

La chef de file de ces pathologies est la sarcoïdose, lymphogranulomatose d'étiologie inconnue. Présente chez 2 à 5% des patients, l'atteinte cardiaque, de mauvais pronostic, se fera sous forme de CMH initialement puis une dilatation des cavités cardiaques apparaîtra secondairement. Le décès intervient par troubles conductifs, insuffisance cardiaque ou troubles du rythme ventriculaire.

Particulièrement « fréquente » en France, l'hémochromatose est la seconde étiologie à évoquer, bien que la présentation clinique se fera plus classiquement sous forme de cardiomyopathie restrictive. Prise en charge suffisamment tôt, l'atteinte cardiaque pourra régresser.

L'amylose quant à elle représente un large groupe de pathologies dont l'étiologie est variable. L'atteinte cardiaque est plus fréquente dans les forme AL (à chaînes légères) ou encore ATTR (à transthyrétine). Il n'existe aucun traitement spécifique de l'atteinte cardiaque et le pronostic est effroyable avec une moyenne de survie de 2 ans.(29)

e. Autres origines

La cardiopathie rythmique est représentée par une dysfonction cardiaque secondaire à des troubles du rythme qu'ils soient d'origine supraventriculaire ou ventriculaire. Posé a posteriori une fois la régression de la dysfonction ventriculaire gauche et de la dilatation de celui-ci après correction du trouble du rythme, le diagnostic pourra être évoqué devant des troubles du rythme à type de FA, ou ESV abondantes.

Des bouleversements métaboliques comme le diabète, l'obésité ou encore l'insuffisance rénale chronique terminale, et ce indépendamment de la coexistence ou non d'une atteinte coronarienne ou d'une HTA, peuvent être responsables de CMD.

Les carences nutritionnelles peuvent également être responsables de tableaux de CMD, c'est notamment le cas du bériberi en cas de carence en vitamine B1, de la maladie de Keshan en cas de carence en sélénium, en carnitine ou encore en cas de carence en zinc.

La cardiomyopathie du péri-partum est également décrite (20), le diagnostic est porté entre le 8^{ème} mois de grossesse et le 5^{ème} mois du post-partum. Sa physiopathologie n'est que partiellement comprise, le clivage de la prolactine serait en lien avec un état pro-apoptotique et pro-inflammatoire favorable au développement de la pathologie, faisant de la prolactine un élément important des futurs traitements spécifiques (30). Son incidence en occident est de 1/4000 à 1/2300 naissances mais est plus élevée dans les pays d'Afrique sub-saharienne. Une origine génétique a été prouvée et les gènes prédisposant à la cardiomyopathie du péri-partum seraient partagés avec les gènes de la CMD (31). 40% des patientes garderont des séquelles de l'épisode qui tendront à se majorer en cas de nouvelle grossesse. Le traitement de cette forme particulière ne diffère pas du traitement de toute insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche, permettant une augmentation des chances de récupération ad-integrum de la fonction cardiaque.

C. Physiopathologie

La physiopathologie de la cardiomyopathie dilatée diffère peu de celle de toute insuffisance cardiaque par atteinte de la fonction systolique. Les aspects spécifiques de celle-ci sont essentiellement dus à l'étiologie de la dysfonction cardiaque. Les mécanismes compensateurs neuro-hormonaux vasoconstricteurs sont mis en jeu. Il s'agit alors des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique, qui sont les éléments clés du maintien initial du débit cardiaque au détriment du myocarde, et qui seront le point clef de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse. L'hyperactivation neuro-hormonale aura pour effet un remodelage des cavités cardiaques avec notamment dilatation du ventricule gauche, par phénomène de Starling afin de préserver le volume d'éjection systolique, puis entraîner secondairement un amincissement de la paroi ventriculaire, une modification de la forme du ventricule gauche au profit d'une forme plus sphérique qu'oblongue.

La dilatation de l'anneau mitral entraîne dans 60% des cas une insuffisance mitrale fonctionnelle d'un grade au moins égal à II (32), celle-ci est secondaire à la dilatation du ventricule gauche et de l'oreillette gauche, mais également à des anomalies de l'appareil sous valvulaire mitral. L'insuffisance mitrale s'aggrave à l'effort, expliquant donc la majoration de l'atteinte fonctionnelle du patient à l'effort.

L'insuffisance ventriculaire droite n'est pas spécifique de la CMD mais altère le pronostic vital du patient.

La densité capillaire myocardique décroît, responsable d'une diminution du flux de réserve coronaire (33) chez les patients les plus sévères touchés, expliquant également l'intolérance à l'effort.

D. Modalités de diagnostic et enquête familiale

1. Diagnostic positif

En dehors des apparentés à un cas index dans le cadre d'une enquête familiale, ou des patients dont le diagnostic est posé lors du suivi d'une pathologie dont un des risques est l'évolution vers une CMD, le diagnostic positif de la CMD se fera par élimination des autres causes de dysfonction ventriculaire gauche.

Ainsi, la clinique et les explorations paracliniques diffèrent peu dans le CMD comparativement à tout diagnostic d'insuffisance cardiaque. Le tableau clinique classique d'insuffisance cardiaque décompensée devra faire évoquer le diagnostic de CMD notamment chez les sujets jeunes, principalement entre 30 et 50 ans, principalement de sexe masculin, et dont la symptomatologie apparaît de façon progressive. Le diagnostic est posé au décours d'une poussée d'insuffisance cardiaque dans 75% des cas.

Les signes cliniques associeront une asthénie, une dyspnée d'effort de plus en plus gênante, évoluant vers une orthopnée, et enfin une dyspnée de repos ; des lipothymies voire des syncopes, des manifestations thromboemboliques. La mort subite peut également être un mode de révélation.

L'examen physique retrouvera les signes classiques d'insuffisance cardiaque, avec des signes gauches : râles crépitants à l'auscultation pulmonaire voire une abolition du murmure vésiculaire en rapport avec un épanchement pleural classiquement bilatéral, tachycardie, souffle d'insuffisance mitrale ou encore un bruit de galop proto-diastolique. Les signes droits reposent sur un éclat du B2 au foyer pulmonaire en rapport avec une hypertension pulmonaire, une hépatomégalie, un reflux hépato-jugulaire, une turgescence jugulaire, des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet.

D'un point de vue biologique, le dosage des peptides natriurétiques est un élément ne permettant que de confirmer le diagnostic suspecté en cas d'insuffisance cardiaque décompensée et n'est là encore pas spécifique de la CMD. Le dosage de ces marqueurs n'est

pas adapté au dépistage de la CMD. Devant une insuffisance cardiaque décompensée, la réalisation des bilans biologiques hépatique et rénal sont surtout utile afin d'évaluer le retentissement de l'insuffisance cardiaque.

Examen facilement accessible, la radiographie thoracique de face réalisée dans de bonnes conditions (chez un patient debout avec des rayons postéro-antérieurs) est un élément utile au diagnostic d'insuffisance cardiaque tout en étant, là encore, trop peu spécifique pour le diagnostic de CMD. Elle permet de retrouver une cardiomégalie, secondaire à la dilatation des cavités cardiaques, des signes de surcharges pulmonaire à prédominance hilare, en ailes de papillon, également appelé ligne de Kerley B. Elle permettra de documenter un épanchement pleural le cas échéant.

L'enregistrement électrocardiographique ne présente pas d'anomalie spécifique, on pourra retrouver un aspect d'HVG électrique, un micro-voltage, des ondes Q mais aussi et surtout des troubles de la conduction interventriculaire à type de bloc de branche gauche, droit ou encore aspécifique ; ainsi, 25% des patients présentant une CMD présentent également un BBG et 7% un BBD (34).

Les examens morphologiques tels l'échocardiographie et l'IRM sont les examens clés du diagnostic positif de CMD. Ainsi, la FeVg et le DTDVg seront mesurés, l'altération de la fonction systolique (FeVg<45%) et la dilatation du ventricule gauche indexée à la surface corporelle (DTDVg > 27mm/m²) étant indispensables au diagnostic. La fonction ventriculaire droite devra également être appréciée. L'analyse des flux selon les différentes modalités de Doppler permettront d'apprécier les pressions de remplissage du ventricule gauche, du ventricule droit, l'existence ou non d'une insuffisance des valves atrioventriculaires, mais également la pression artérielle pulmonaire. On recherchera également des complications secondaires au bas débit et à la dilatation des ventricules comme un thrombus intracardiaque. L'échocardiographie transthoracique d'effort permettra d'évaluer la réserve contractile ainsi que l'éventuelle aggravation d'une insuffisance mitrale à l'effort. L'IRM quant à elle donnera des informations sur le diagnostic étiologique mais aussi et surtout sur la présence ou l'absence de fibrose intramyocardique, élément clé dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire compliquant souvent les CMD. Echocardiographie Doppler et IRM cardiaque laissent peu de place aux explorations isotopiques bien que la ventriculographie isotopique garde un rôle dans l'évaluation de la FeVg si nécessaire.

Examen important dans le suivi, en tant qu'élément pronostic central et ayant une corrélation avec la qualité de vie des patients, l'évaluation du pic de consommation en oxygène peut être réalisée et pourra s'inscrire dans le cadre d'une réadaptation cardiaque.

2. Diagnostic différentiel

Afin d'affirmer le diagnostic de CMD, toute autre cause d'altération de la fonction ventriculaire gauche et de la dilatation du ventricule gauche doit avoir été éliminée. Ainsi, sont exclues les cardiopathies valvulaires, les cardiopathies ischémiques, les cardiopathies hypertensives évoluées et les cardiopathies congénitales. L'exclusion d'une maladie coronarienne doit être systématiquement réalisée(2,3,6,20,26), la revascularisation s'imposant alors. La CMD peut mimer une authentique cardiopathie ischémique avec des zones hypo-, voire dyskinétique en imagerie. En revanche, on ne note ni anévrysme, ni zone amincie et hyperéchogène dans la CMD, restant alors le propre de la CMI. La coronarographie reste le gold-standard afin d'éliminer une coronaropathie chez ces patients. La coexistence d'une CMI avec une CMD n'étant néanmoins pas exclue, on observera alors une discordance entre atteinte cardiaque et atteinte coronarienne, s'agissant plus classiquement d'atteinte monotronculaire associée à une hypokinésie globale du ventricule gauche. Pour les patients jeunes dont la prévalence de la coronaropathie est faible, la réalisation d'un coroscanner est envisageable afin d'éliminer l'ischémie(35,36).

La réalisation d'une IRM de stress avec injection de gadolinium est le meilleur examen pour poser le diagnostic, il permet d'éliminer la cardiopathie ischémique et d'évaluer les plages de fibrose en un seul examen(37,38).

Le diagnostic différentiel concernant les cardiopathies valvulaires se fera de façon aisée grâce à l'échocardiographie et l'analyse des valves, hormis l'insuffisance mitrale qui est fréquemment présente (32) mais son caractère strictement fonctionnel dans la CMD permet de redresser le diagnostic(2).

L'histoire d'hypertension artérielle ancienne et mal maîtrisée permettra également de différencier cardiopathie hypertensive évoluée et CMD primitive, ainsi que l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche.

Parfois décrite comme une forme particulière de CMD, la non-compaction se distingue par l'aspect morphologique du ventricule gauche et des critères spécifiques permettent de distinguer une CMD avec trabéculations secondaires au remodelage d'une non-compaction, ainsi, une masse ventriculaire gauche non compactée de plus de 20%, des trabéculations des

segments 4 et 6 et un ratio myocarde non compacté/myocarde compacté supérieur à 3 sur un ou plusieurs segments sont plus en faveur d'une non-compactation.(2)

Le diagnostic différentiel en présence d'un patient sportif d'un cœur d'athlète sera porté sur l'absence de symptômes d'insuffisance cardiaque, des peptides natriurétiques normaux, un ECG, une fonction diastolique, un pic de strain normaux ainsi qu'une VO2 max élevée.

La présence d'une hépatopathie avancée, allongement de l'espace QTc et une FeVg conservée au repos devront faire évoquer une cardiomyopathie cirrhotique.

3. Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique se fera grâce à l'interrogatoire et au contexte de survenue de la CMD. Au décours d'une chimiothérapie, d'une grossesse ou encore d'une myocardite, le diagnostic sera posé avec une plus grande facilité. En dehors de tout contexte particulier, les antécédents familiaux de cardiomyopathie, de myopathie ou encore de mort subite devront être recherchés. Les antécédents d'implantation de pacemaker seront des éléments importants à l'établissement du diagnostic étiologique, pouvant faire évoquer une étiologie génétique avec des gènes spécifiques. Le mode de vie, principalement la consommation d'alcool, et autres toxiques devront être recherchés. Les origines géographiques seront à préciser notamment en cas de suspicion de maladie de surcharge telle qu'une hémochromatose.

L'examen clinique recherchera essentiellement des signes d'insuffisance cardiaque congestive, de myopathie, mais aussi d'éventuels signes d'accompagnement de maladies de système : arthralgies, myalgies, éruptions cutanées...

Le bilan biologique doit rechercher une hausse de la troponinémie et des CPK qui pourront être augmentées en cas de myocardite mais également en cas de myopathie, ou encore d'amylose. La recherche d'un syndrome inflammatoire biologique avec numération formule sanguine et dosage de la protéine C réactive doit être systématique, autant en cas de maladie de système que de myocardite infectieuse. La recherche de stigmates de malnutrition se fera en fonction du contexte avec notamment dosage de la vitamine B1, de la calcémie et enfin un bilan martial (qui se justifiera également dans le dépistage systématique dans le cadre de la recherche de carence en fer en cas d'insuffisance cardiaque). La réalisation d'un bilan sérologique complet n'est pas adaptée, en effet, en l'absence d'argument clinique précis, les résultats des sérologies sont d'interprétation délicate. En cas de suspicion d'éthylisme chronique non avoué par le patient, le dosage des CDT, marqueur plus sensible et spécifique

que les GGT ne se normalisant qu'après 2 à 3 semaines, (carbohydate-deficient-transferrin) pourra se discuter.

La recherche systématique d'une mutation génétique ne doit pas être réalisée et doit être proposée au cas par cas, notamment en cas de syndrome polymalformatif, d'association avec des troubles conductifs. Si celle-ci est réalisée, elle devra être réalisée par une équipe spécialisée en génétique, au décours d'une consultation spécifique de conseil génétique, la recherche de mutation soulevant des questions à la fois personnelles, familiales, psychologiques, socioprofessionnelles et médico-légales. La recherche de mutation est un examen nécessitant plusieurs mois. La rentabilité diagnostique de la recherche génétique dans le cadre de la CMD n'est que de 20%. Si celle-ci est identifiée, elle simplifie d'autant plus le dépistage et le suivi des proches du cas index. L'identification de la mutation peut avoir un intérêt pronostique direct, outre l'intérêt diagnostique et scientifique, en effet, certaines mutations du gène des lamines A/C(16,39) implique une surmortalité due à des troubles conductifs de haut grade, parfois indépendamment de la dysfonction ventriculaire gauche.

Le bilan morphologique, déjà réalisé afin de poser le diagnostic positif permettra de rechercher des arguments pour une amylose ou encore une séquelle de myocardite.

4. Enquête familiale

En l'absence de cause secondaire évidente, le diagnostic de CMD impose un dépistage familial de tous les apparentés au premier degré, et ce afin de proposer un traitement adapté le plus précoce possible aux proches du cas index. Celui-ci repose sur des données anamnestiques, cliniques, électrocardiographiques et échocardiographiques. La morphologie et fonction ventriculaire gauche seront alors recueillies. Les modalités de diagnostic ne diffèrent pas le cas échéant. En cas de normalité du bilan initial et en l'absence de mutation génétique identifiée chez le cas index, la pénétrance étant à la fois variable et liée à l'âge, le dépistage se fera de façon itérative jusqu'à un âge de 50 ans environ. Si une recherche génétique a été menée chez le cas index, et une mutation identifiée, celle-ci sera recherchée chez les apparentés au premier degré pour lesquels le bilan morphologique initial est normal. En l'absence de mutation, le suivi spécifique devient alors inutile.

E. Evolution et facteurs pronostiques.

L'hétérogénéité de l'évolution de la CMD est corrélée à celle des nombreuses étiologies. En effet, toutes les CMD n'ont pas le même pronostic et l'évolution se fait à plus ou moins long terme. Ainsi, certaines formes cliniques auront une évolution favorable, après maîtrise des

facteurs favorisants et un traitement bien conduit, c'est notamment le cas d'une partie des CMD d'origine éthylique qui pourront voir la fonction cardiaque restituée ad-integrum (22). En revanche, certaines CMD sont d'évolution rapidement défavorable et évoluent vers une insuffisance cardiaque réfractaire ou des troubles du rythme ventriculaire, puis la mort. Ainsi, la mortalité reste élevée et 20% des patients sont décédés 5 ans après le diagnostic. Outre l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme, les autres complications des CMD reposent sur les embolies systémiques qui seront dans 90% des cas à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux et dans 10% des cas à l'origine d'accidents vasculaires systémiques.

On estime que 5 facteurs permettent de prédire l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche sous traitement : la durée des QRS, le sexe, l'étiologie de la CMD, la présence d'un diabète, et la pression artérielle systolique.(40)

Les facteurs pronostiques sont nombreux et plus ou moins reconnus. On classe les facteurs de risque en différentes catégories(26).

Les facteurs de risque démographiques : l'âge(41), qui représente un facteur de risque indépendant de mortalité et hospitalisation. Le sexe masculin est un facteur de mauvais pronostic (41,42) indépendamment de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Des facteurs ethniques ont également été étudiés, ainsi, considérant des comorbidités plus importantes, le diagnostic chez les patients afro-américains est porté plus jeune(43), et ceux-ci présentent un risque accru de décès et d'insuffisance cardiaque. L'étiologie de la CMD est un facteur pronostique, ainsi, et ce malgré un traitement hématologique et cardiologique (souvent mal toléré), l'amylose cardiaque présente un pronostic effroyable (44), alors que d'autres étiologies de CMD pourront évoluer vers une normalisation des paramètres fonctionnels et morphologiques cardiaques.

Sont décrits des facteurs de risque en lien avec les comorbidités, telle que l'insuffisance rénale chronique, souvent associée à l'insuffisance cardiaque par des interactions hémodynamiques et hormonales. Ainsi, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/min/1,73m² est un facteur prédictif de mortalité de toute cause chez l'insuffisant cardiaque.(45,46). Le diabète est un facteur prédictif de mortalité dans le cadre des cardiomyopathies dilatées en dehors de toute atteinte ischémique (47). Les facteurs psychologiques comme l'isolement psycho-social et la dépression sont des facteurs prédictifs de mortalité chez l'insuffisant cardiaque(48).

Par-delà son caractère fonctionnel, la classification NYHA est une classification pronostique, la classe IV présentant une surmortalité avec un risque relatif de 2,2 (49,50). Autrefois

considéré comme un facteur de bon pronostic dans l'insuffisance cardiaque, le pronostic lié à la présence d'une obésité a été nuancé récemment. Un IMC compris entre 30 et 40 est considéré comme de bon pronostic, mais un IMC supérieur à 40 est de mauvais pronostic(51,52). La dénutrition quant à elle est un facteur pronostique péjoratif dans l'insuffisance cardiaque.

La fréquence cardiaque est un facteur de risque de mortalité ou d'hospitalisation indépendant dans l'insuffisance cardiaque, la baisse de la fréquence cardiaque permettant une amélioration de la survie(53). La variabilité de la fréquence cardiaque au cours du nyctémère est un facteur reflétant l'activité neuro-hormonale, perturbée dans l'insuffisance cardiaque, elle représente un facteur pronostique indépendant de mortalité(54).

Les troubles de conduction interventriculaires sont un facteur pronostique, à l'instar des nombreuses preuves d'amélioration du pronostic et de la symptomatologie dans le cadre de la resynchronisation. Concernant les troubles de l'excitabilité, certains auteurs considèrent les TVNS comme facteur de mauvais pronostic(55).

D'un point de vue biologique, l'anémie est un facteur indépendant de mortalité, quel que soit le caractère symptomatique ou non de celle-ci. La hausse de mortalité apparaît dès que le seuil d'hémoglobine est inférieur à 12-13g/dL. Le risque relatif de mortalité est de 1,5 dans toutes les populations d'insuffisance cardiaque(56,57). Marqueur pronostic le plus reconnu dans l'insuffisance cardiaque, le BNP (ou le Nt-proBNP) est d'usage courant tant lors du diagnostic que lors du suivi de l'insuffisant cardiaque.

L'épreuve d'effort métabolique, par la mesure du pic de consommation en dioxygène est un élément primordial de l'évaluation des patients atteints de CMD. Un pic inférieur à 10 ml/kg/min n'est pas seulement un facteur de mauvais pronostic mais aussi un marqueur d'une altération franche de la qualité de vie (58).

F. Traitement

1. Les règles hygiéno-diététiques et traitements spécifiques.

Outre les traitements médicamenteux, électrique, chirurgical et la réadaptation cardiovasculaire, le premier pilier du traitement de la CMD est, comme pour toute cause d'insuffisance cardiaque, le respect des règles hygiéno-diététiques. Celles-ci reposent sur plusieurs axes principaux : la restriction hydrosodée, avec un apport de 1 à 2 litres d'eau par jour. Il existe 2 modalités pour le régime hyposodé : régime sans sel large avec un apport de 4 à 5 grammes par jour et le régime strict, lorsque les doses de diurétiques prescrites sont plus

importantes, avec un apport de 2 à 3 grammes par jour (59). Néanmoins, leur utilité reste discutée dans l'insuffisance cardiaque aiguë (60).

La surveillance du poids, l'apparition ou la majoration d'une dyspnée/orthopnée, d'œdèmes des membres inférieurs sont autant de signes que le patient doit savoir reconnaître afin de bénéficier d'une consultation propre afin de prévenir une nouvelle hospitalisation.

L'observance médicamenteuse et le suivi sont autant d'éléments centraux dans la prise en charge du patient atteint d'insuffisance cardiaque, dont la CMD.

Le traitement spécifique, s'il existe, sera proposé. Ainsi, les rares myocardites à cellules géantes se verront prescrire des immunosuppresseurs, les CMD post-éthyliques se verront contre-indiquer toute consommation d'alcool. Malheureusement les traitements spécifiques sont rares et des progrès dans la compréhension et la prise en charge de ces pathologies sont nécessaires.

2. Traitement médicamenteux (cf annexe pour stratégie thérapeutique)

a. Les inhibiteurs de système rénine-angiotensine aldostérone

i. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'hyperactivation du SRAA dans l'insuffisance cardiaque est responsable d'une vasoconstriction et d'une rétention hydrosodée, responsables d'une augmentation des pré et post charges cardiaques. L'administration d'IEC permet une diminution des pressions de remplissage, des pressions pulmonaires, une hausse du débit cardiaque. Les besoins en O₂ du myocarde diminuent et la FEVg augmente. En diminuant la dégradation de la bradykinine, les IEC ont une double action vasodilatatrice ; mais celle-ci se fait au détriment d'effets secondaires comme la toux et l'augmentation du risque d'angio-œdème. Depuis les études CONSENSUS(61) et SOLVD(62), la place des IEC est centrale avec une diminution du risque relatif de mortalité et d'hospitalisation de l'ordre de 30% contre placebo, et de 15% des patients recevant une faible ou une forte dose. Ainsi, les indications des IEC dans l'insuffisance cardiaque sont consensuelles : en cas de dysfonction ventriculaire gauche avec FeVg inférieure ou égale à 45%, indépendamment des symptômes du patient, introduits à faible dose, ils seront augmentés jusqu'à dose maximale tolérée.

ii. Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II

Ces drogues bloquent sélectivement les récepteurs de type 1 de l'angiotensine II. Contrairement aux IEC, ils n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine, expliquant un

meilleur profil de tolérance. La place de ces molécules est donc essentiellement en remplacement des IEC en cas d'intolérance à ceux-ci.

iii. Les anti-aldostérones

L'aldostérone provoque une réabsorption d'eau et de sel par son action au niveau de la partie distale des néphrons, elle aurait un effet direct pro-inflammatoire et fibrosant sur la paroi vasculaire et sur le myocarde, faisant de celle-ci une cible privilégiée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche. L'action diurétique des anti-aldostérones (spironolactone et éplérénone) est progressive et durable, contrairement aux diurétiques de l'anse, avec un pic d'action environ 24h après la prise. Les principaux effets indésirables communs reposent sur l'hyperkaliémie et la majoration du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas de déshydratation. La spironolactone quant à elle possède des propriétés anti-androgéniques expliquant la fréquence des gynécomasties masculines et dysménorrhées féminines. Les effets de ces traitements sur les volumes ventriculaires et fraction d'éjection sont retrouvés de façon inconstante selon les études. L'association IEC + anti-aldostérone est plus à même de faire chuter la morbi-mortalité chez l'insuffisant cardiaque que l'association IEC + ARA II.

iv. Le sacubitril-valsartan

Nouvellement arrivé sur le marché en 2016, l'ex LCZ 696 repose sur la combinaison d'un inhibiteur de la néprilysine et un ARA II. L'utilisation de celui-ci contre énalapril a montré une efficacité sur un critère composite décès d'origine cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La néprilysine est une endopeptidase et son inhibition augmente les taux sériques de bradykinine, expliquant un effet vasodilatateur puissant. Les concentrations sériques de BNP augmentent, ce qui favorise la natriurèse et la régression des signes congestifs dans l'insuffisance cardiaque. Il se présente actuellement comme une alternative aux IEC et ARA II chez les patients bénéficiant d'une pleine dose de ceux-ci et restant symptomatique d'une insuffisance cardiaque avec une FeVg inférieure à 35%.

b. Les bêtabloquants

Auparavant formellement contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque, les bêtabloquants ont aujourd'hui une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisant cardiaque. Bien que retardé, leur effet bénéfique dans cette indication ne fait plus de doute. Les premières études dans la dysfonction systolique remontent aux années 70-80. Les études versus placebo

CIBIS II, MERIT HF et COPERNICUS démontraient une réduction de la mortalité totale de plus de 30% en quelques mois chez les patients insuffisants cardiaques sous, respectivement, Bisoprolol, Metoprolol ou Carvedilol. L'hyperactivation sympathique dans l'insuffisance cardiaque stable est délétère, elle induit une *down regulation* des récepteurs bêta-1-adrénrgiques, responsable d'une diminution de la réponse à une stimulation adrénrgique. En bloquant ces récepteurs, ils restaurent donc la réponse à une stimulation adrénrgique et l'adaptation à un stress.

c. Les digitaliques

Autrefois traitement central de l'insuffisance cardiaque systolique, les digitaliques voient leur intérêt réduit depuis l'avènement des IEC et des bêtabloquants. Leur intérêt reste néanmoins indiscutable dans les troubles du rythme supraventriculaire à conduction rapide en association ou en remplacement des bêtabloquants en cas de contre-indication par exemple. Ils possèdent des effets inotrope positif, chronotrope négatif, vasodilatateur et une augmentation de la sensibilité des baroréflexes. La digoxine réduit les hospitalisations des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique symptomatique.

d. Les diurétiques

Chez l'insuffisant cardiaque, l'hyperactivation neuro-hormonale favorise la rétention hydrosodée. Les diurétiques améliorent les symptômes liés à celle-ci, qu'il s'agisse de la dyspnée, de l'intolérance à l'effort ou bien encore des œdèmes. Aucune étude randomisée contrôlée n'a été menée pour prouver leur bénéfice sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, les diurétiques de l'anse sont les plus utilisés, ils inhibent le co-transporteur NA-K-Cl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Les deux chefs de file sont le furosémide, de métabolisme essentiellement rénal et le bumétamide, de métabolisme mixte : hépatique et rénal.

Les diurétiques thiazidiques sont moins souvent utilisés dans l'insuffisance cardiaque à Fe altérée, ils le sont principalement en association avec les diurétiques de l'anse lorsque les effets de ceux-ci sont insuffisants pour obtenir la régression des signes de rétention hydrosodée.

Malheureusement, au fur et à mesure des prises, on observe une résistance s'installant progressivement, celle-ci peut être de plusieurs origines : diminution de la perfusion rénale, la rétention hydrosodée étant responsable d'une élévation des pressions veineuses centrales,

chez des patients ayant souvent des pressions artérielles basses, ayant pour effet une diminution du gradient de pression glomérulaire ; altération de la fonction rénale, le furosémide ayant alors une diminution de sa disponibilité au niveau du tube proximal ; adaptation rénale, par hypertrophie du tube contourné distal, majorant la réabsorption du sodium ; diminution de la biodisponibilité relative du diurétique par œdème pariétal digestif...

Afin d'éviter l'installation d'une résistance aux diurétiques, diverses stratégies sont utilisées parallèlement : utilisation de la plus faible dose de diurétique permettant d'obtenir l'euvolémie, co-administration de diurétiques de l'anse avec des thiazidiques ou encore utilisation de perfusions intraveineuses de diurétiques.

3. Traitement électrique

a. Resynchronisation cardiaque

La stimulation biventriculaire vise à corriger un défaut de synchronisation de la dépolarisation ventriculaire, concomitante du début de la systole ventriculaire. Celle-ci vise à améliorer la fraction d'éjection, la qualité de vie, la classe NYHA, le test de marche de 6 minutes, ainsi qu'une diminution des hospitalisations et de la mortalité (63). Elle est indiquée chez les patients symptomatiques (dyspnée NYHA II-III), avec une altération sévère de la FeVg < 35%, en présence d'un bloc de branche gauche de plus de 120 ms(64–68). En présence d'une fibrillation atriale, une ablation des voies nodo-hissiennes sera proposée(69,70). En cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche avec FeVg < 50 % et en présence d'un BAV avec une stimulation plus de 40% du temps, la resynchronisation peut être discutée(71). (cf annexe pour niveau de recommandation et de preuve)

Trente pourcents des patients seront qualifiés de non répondeurs, et plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce taux important (72): délai atrio-ventriculaire non optimal, stimulation bi-ventriculaire < 92% du temps, dysfonction ventriculaire droite, position de la sonde ventriculaire gauche non optimale. Les blocs non gauches, la cardiopathie ischémique et l'absence de viabilité de la paroi stimulée sont également des facteurs expliquant les non-répondeurs.

b. Défibrillateur automatique implantable

Il s'agit d'un boîtier de 30 à 35 cm³ et pesant de 50 à 60 grammes. Celui-ci est classiquement implanté en région pré-pectorale gauche. Il est relié à une sonde bipolaire de défibrillation de façon systématique, et parfois à une sonde atriale ou encore à une sonde ventriculaire gauche. La durée de vie d'un boîtier est de l'ordre de 7 à 12 ans, mais celle-ci dépend grandement des

événements rythmiques, en effet, on estime que chaque charge du défibrillateur raccourci la durée de vie du défibrillateur d'une semaine.

c. Détection des tachycardies

L'objectif du DAI est de traiter les épisodes rythmiques soutenus d'origine ventriculaire et de ne pas traiter les tachycardies supra-ventriculaires. Des algorithmes de détection sont alors mis en œuvre, basés sur les caractéristiques de la tachycardie détectée :

- Critère de fréquence

On définit les plages de fréquences de traitement du DAI. Quatre zones sont définies : zone de fréquences basses où le défibrillateur se comporte comme un pacemaker avec fonction anti-bradycardique, zone de détection simple sans intervention du DAI, c'est la « zone sinusale », la troisième zone correspond à la zone de tachycardie ventriculaire : le DAI traitera des tachycardies par stimulation anti-tachycardique ou encore choc électrique. La dernière zone correspond à la zone de fibrillation ventriculaire où le DAI délivrera d'emblée un choc électrique interne. Ce critère est souvent pris en défaut et expose les patients à bon nombre de traitements inappropriés, justifiant l'utilisation des autres critères.

- Démarrage brutal

L'objectif est la distinction entre une tachycardie sinusale, de début progressif, et une tachycardie ventriculaire. Il est défini en pourcentage ou en millisecondes par rapport à la moyenne des cycles précédents.

- Critère de stabilité

Le diagnostic différentiel entre une fibrillation atriale et une tachycardie ventriculaire, qui auront respectivement des cycles RR irréguliers et réguliers, se fait grâce à ce critère.

- Critère de morphologie

Plusieurs possibilités existent, en fonction des fabricants de DAI. Schématiquement, l'appareil enregistre la morphologie des QRS d'origine supraventriculaire (qu'il s'agisse de la forme, de la pente des EGM, de la surface des pics de polarité, ou encore de la morphologie des EGM enregistrée entre les coils des sondes du DAI).

d. Traitement des tachycardies

Deux modalités de traitement qui seront mises en œuvre en fonction de la fréquence du trouble du rythme détecté existent :

- La stimulation anti-tachycardique (SAT ou ATP pour *anti-tachycardia pacing* en anglais), dont le principe repose sur un *overdrive* en stimulant les ventricules à une fréquence plus élevée que la tachycardie ventriculaire détectée, afin de réduire celle-ci en mettant simultanément en période réfractaire toutes les cellules entrant en jeu dans le circuit de macro-réentrée engendrant la tachycardie.
- Le choc électrique interne. Les DAI délivrent une énergie allant de 20 à 40 joules au décours de chocs biphasiques, délivrés en cas d'échec de la SAT ou encore en cas de fréquence cardiaque très élevée, avec une détection en zone de fibrillation ventriculaire.

e. Indication d'implantation des défibrillateurs

On distingue ici deux types d'indication(73,68) : l'une dite en prévention primaire, lorsque l'implantation est indiquée dans une situation où le risque de mort subite élevé la justifie (CMD avec dysfonction ventriculaire gauche i.e. FeVg inférieure ou égale à 35%, au moins 3 mois après introduction d'un traitement médical optimal), et l'autre dite en prévention secondaire, en cas de mort subite récupérée en l'absence de cause aigüe réversible, en cas de TV soutenue ou encore en cas de syncope de cause inconnue avec TV ou FV déclenchable. Les principales études s'étant intéressées au DAI dans la CMD à QRS fins en prévention primaire sont les études CAT(74), DEFINITE(75) et SCD-HEFT(76). Alors que CAT ne retrouvait pas de diminution de la mortalité dans les suites de l'implantation d'un DAI dans le cas présent, DEFINITE et SCD-HEFT ont quant à elles confirmé l'indication d'implantation, en reposant sur un plus grand nombre de patients (qu'il s'agisse d'une CMD ou d'une CMI pour DEFINITE). Le bénéfice le plus clair concerne les patients en classe NYHA II avec une FeVg inférieure ou égale à 30%. (cf annexe pour niveau de recommandation et de preuve)

4. Traitement chirurgical

L'insuffisance mitrale fonctionnelle est une complication fréquente secondaire à la dilatation du ventricule gauche, de l'anneau mitral et de l'oreillette gauche(32). Celle-ci aggravant le pronostic vital et fonctionnel du patient en cas de sévérité (grade III-IV), une prise en charge adaptée s'impose. Différentes méthodes visent la correction de cette insuffisance mitrale, la chirurgie conventionnelle étant contre indiquée en l'absence d'indication associée de pontage aorto-coronarien (77). L'annuloplastie mitrale se fera par voie chirurgicale(78) ou bien encore par voie percutanée(79), permettant alors la diminution de la fuite mitrale ainsi qu'une diminution de la morbi-mortalité.

L'autre contribution chirurgicale au traitement des cardiomyopathies repose sur l'assistance ventriculaire. S'agissant d'une alternative à la greffe ou d'un support en l'attente de celle-ci, l'assistance ventriculaire est proposée aux patients lorsque le pronostic vital est engagé à plus ou moins court terme malgré un traitement optimal et en l'absence d'alternative thérapeutique. Le choix du système d'assistance se fera en fonction de l'atteinte mono ou bi-ventriculaire et sera dépendante du projet thérapeutique. Les contre-indications à l'assistance sont l'hypertension pulmonaire fixée, l'insuffisance hépatique ou respiratoire sévère, les non-indications étant les états septique ou inflammatoire non contrôlés, l'espérance de vie inférieure à 2 ans.

La dernière mesure chirurgicale repose sur la greffe, considérée comme une thérapie de dernière chance de par un manque cruel de greffons (471 greffes cardiaque ont eu lieu en France en 2015(80)). La moitié des greffons sont attribués aux patients sur liste d'attente sans priorité et l'autre aux patients sur liste dite de « super-urgence ».

5. Réadaptation cardiovasculaire

L'entraînement de l'insuffisant cardiaque vise à réduire les effets délétères de la désadaptation à l'effort liée au manque d'activité secondaire aux pathologies chroniques. L'évaluation de la capacité fonctionnelle des patients se fera au décours d'une épreuve d'effort métabolique ou VO_2max . Celle-ci permet l'évaluation de plusieurs paramètres pronostiques mesurés au décours d'un effort maximal : la VO_2max en elle-même, la pente de VE/VCO_2 (81) mais également le OUES (*Oxygen Uptake Efficiency Slope*)(82). Les valeurs obtenues permettront d'adapter au mieux les prescriptions d'effort aux patients afin d'optimiser la sécurité, l'efficacité et le plaisir.

G. Conclusion

La cardiomyopathie dilatée est, plus qu'une pathologie, un ensemble complexe de pathologies diverses par leurs origines et leur pronostic. Des progrès restent nécessaires afin d'améliorer leur compréhension mais surtout leur pronostic.

Bibliographie

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 4 nov 2006;113(14):1807- 16.
2. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 28 juin 2016;67(25):2996- 3010.
3. Dec GW, Fuster V. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 8 déc 1994;331(23):1564- 75.
4. Rakar S, Sinagra G, Lenarda AD, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1 janv 1997;18(1):117- 23.
5. Tavazzi L. Epidemiology of dilated cardiomyopathy: a still undetermined entity. *Eur Heart J*. 1 janv 1997;18(1):4- 6.
6. Galinier M, Lairez O, Roncalli J, Dumonteil N, Maury P, Pathak A, et al. Cardiomyopathies dilatées primitives et secondaires. *EMC - Cardiol*. janv 2011;6(1):1- 12.
7. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. déc 1980;44(6):672- 3.
8. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 3 janv 1996;93(5):841- 2.
9. Kaski JP, Elliott P. The classification concept of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases for dilated cardiomyopathy. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank*. 2007;32(6):446-451.
10. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 1 janv 2008;29(2):270- 6.
11. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 7 mai 2015;36(18):1123- 35.
12. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. nov 2010;12(11):655- 67.
13. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 16 févr 2012;366(7):619- 28.

14. Li X, Luo R, Gu H, Deng Y, Xu X, Wu X, et al. Cardiac troponin T (TNNT2) mutations in chinese dilated cardiomyopathy patients. *BioMed Res Int.* 2014;2014:907360.
15. Verga L, Concardi M, Pilotto A, Bellini O, Pasotti M, Repetto A, et al. Loss of lamin A/C expression revealed by immuno-electron microscopy in dilated cardiomyopathy with atrioventricular block caused by LMNA gene defects. *Virchows Arch.* 26 juill 2003;443(5):664- 71.
16. Pérez-Serra A, Toro R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Berne P, Iglesias A, et al. A novel mutation in lamin a/c causing familial dilated cardiomyopathy associated with sudden cardiac death. *J Card Fail.* mars 2015;21(3):217- 25.
17. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science.* 1 mai 1998;280(5364):750- 2.
18. Guo X, Dai Y, Cui L, Fang Q. A novel dystrophin deletion mutation in a becker muscular dystrophy patient with early-onset dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* août 2014;30(8):956.e1-3.
19. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas J-CR, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin–intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 11 janv 2000;9(18):2761- 6.
20. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet.* 5 mars 2010;375(9716):752- 62.
21. Duan J, McFadden GE, Borgerding AJ, Norby FL, Ren BH, Ye G, et al. Overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates ethanol-induced contractile defect in cardiac myocytes. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 1 avr 2002;282(4):H1216- 22.
22. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy*: Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest.* 1 mai 2002;121(5):1638- 50.
23. Fernández-Sola J, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;137(5_Part_1):321–326.
24. Pivot X, Suter T, Nabholz JM, Pierga JY, Espie M, Lortholary A, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer.* sept 2015;51(13):1660- 6.
25. Maharsy W, Aries A, Mansour O, Komati H, Nemer M. Ageing is a risk factor in imatinib mesylate cardiotoxicity. *Eur J Heart Fail.* janv 2014;16(4):367- 76.
26. Insuffisance cardiaque chronique. *Cardiomyopathies GIBELIN Pierre Collection “Les Précis”* - Edition Lavoisier Médecine Science
27. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation.* 10 oct 2006;114(15):1581- 90.

28. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* déc 1991;18(7):1617- 26.
29. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine. *N Engl J Med.* 24 avr 1997;336(17):1202- 7.
30. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum Cardiomyopathy: Recent Insights in its Pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med.* juill 2008;18(5):173- 9.
31. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 21 janv 2016;374(3):233- 41.
32. Park S-M, Park SW, Casacang-Verzosa G, Ommen SR, Pellikka PA, Miller FA, et al. Diastolic dysfunction and left atrial enlargement as contributing factors to functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: Data from the Acorn trial. *Am Heart J.* 1 avr 2009;157(4):762.e3-762.e10.
33. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SG, Terrovitis JV, et al. Depressed Coronary Flow Reserve Is Associated With Decreased Myocardial Capillary Density in Patients With Heart Failure Due to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 21 oct 2008;52(17):1391- 8.
34. Brembilla-Perrot B, Alla F, Suty-Selton C, Huttin O, Blangy H, Sadoul N, et al. Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Results of Noninvasive and Invasive Evaluation in 310 Patients and Clinical Significance of Bundle Branch Block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1 nov 2008;31(11):1383- 90.
35. Andreini D, Pontone G, Pepi M, Ballerini G, Bartorelli AL, Magini A, et al. Diagnostic Accuracy of Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 22 mai 2007;49(20):2044- 50.
36. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Agostoni P, Mushtaq S, Bertella E, et al. Sixty-Four-Slice Multidetector Computed Tomography An Accurate Imaging Modality for the Evaluation of Coronary Arteries in Dilated Cardiomyopathy of Unknown Etiology. *Circ Cardiovasc Imaging.* 5 janv 2009;2(3):199- 205.
37. Machii M, Satoh H, Shiraki K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, et al. Distribution of late gadolinium enhancement in end-stage hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: Differential diagnosis and prediction of cardiac outcome. *Magn Reson Imaging.* 1 févr 2014;32(2):118- 24.
38. Li X, Chan C-P, Hua W, Ding L, Wang J, Zhang S, et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement by cardiac magnetic resonance imaging in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 12 oct 2013;168(5):4979- 80.
39. Parnham S, Selvanayagam JB, Haan E, Heddle W, De Pasquale CG. Lamin A/C mutation: An easily missed opportunity. *Int J Cardiol.* 15 févr 2015;181:48- 9.

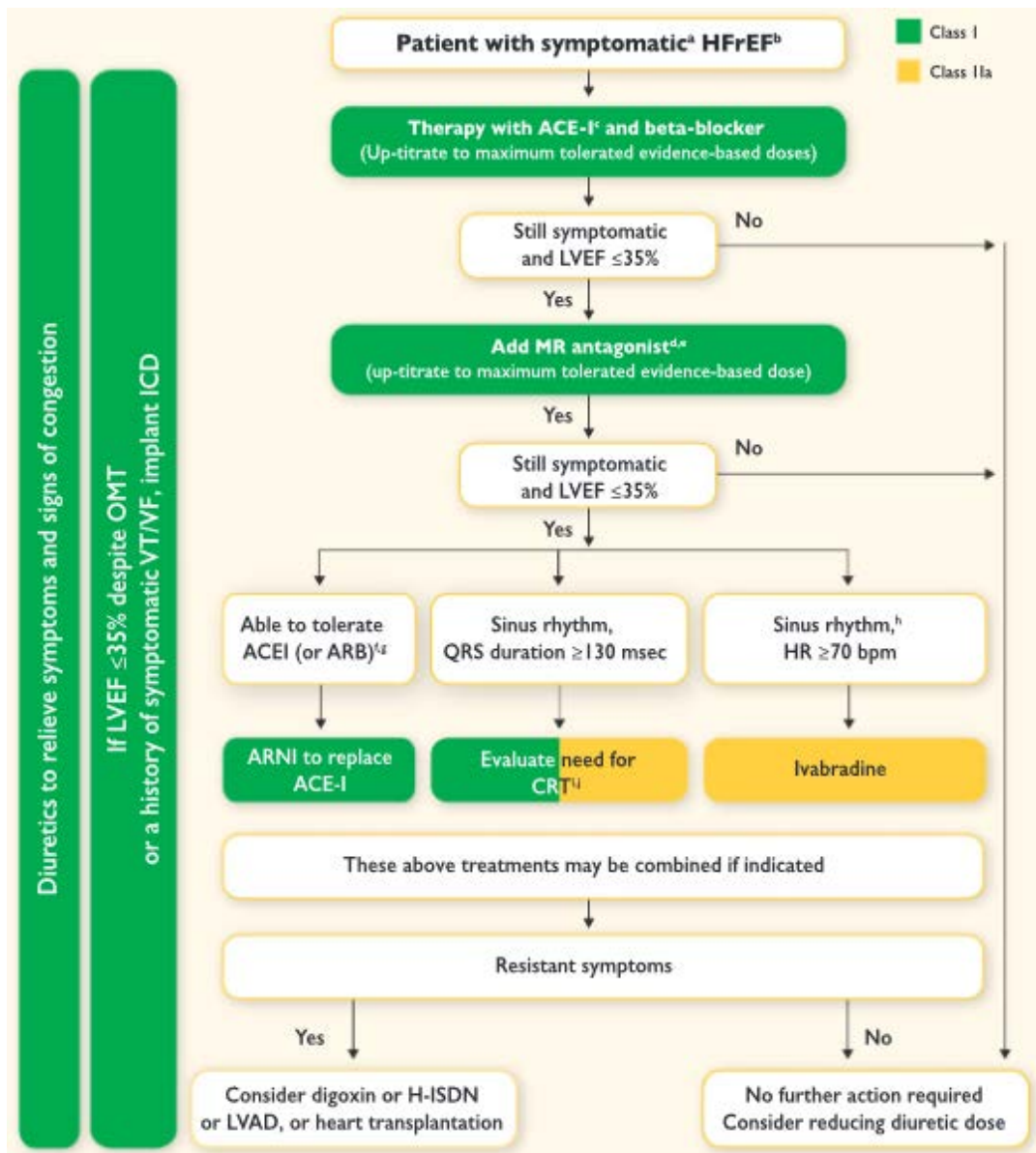
40. Binkley PF, Lesinski A, Ferguson JP, Hatton PS, Yamokoski L, Hardikar S, et al. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: Predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J.* janv 2008;155(1):69- 74.
41. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1 juill 1993;88(1):107- 15.
42. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, et al. Associations of Gender and Etiology With Outcomes in Heart Failure With Systolic Dysfunction: A Pooled Analysis of 5 Randomized Control Trials. *J Am Coll Cardiol.* 3 avr 2007;49(13):1450- 8.
43. Vaccarino V, Gahbauer E, Kasl SV, Charpentier PA, Acampora D, Krumholz HM. Differences between African Americans and whites in the outcome of heart failure: Evidence for a greater functional decline in African Americans. *Am Heart J.* juin 2002;143(6):1058- 67.
44. Grogan M, Dispenzieri A. Natural history and therapy of AL cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2 déc 2014;20(2):155- 62.
45. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 2000;35(3):681 - 9.
46. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling III RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 18 sept 2002;40(6):1106- 13.
47. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* août 2001;38(2):421 - 8.
48. Adams J, Kuchibhatla M, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Cuffe MS, et al. Association of Depression and Survival in Patients with Chronic Heart Failure over 12 Years. *Psychosomatics.* 2012;53(4):339- 46.
49. Muntwyler J. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J.* 1 déc 2002;23(23):1861 - 6.
50. Bart BA, Shaw LK, McCants Jr. CB, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical Determinants of Mortality in Patients With Angiographically Diagnosed Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* oct 1997;30(4):1002 - 8.
51. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* sept 2001;38(3):789- 95.
52. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Can J Cardiol.* févr 2015;31(2):195- 202.

53. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 17 sept 2010;376(9744):875- 85.
54. Huikuri HV, Stein PK. Heart Rate Variability in Risk Stratification of Cardiac Patients. *Prog Cardiovasc Dis*. sept 2013;56(2):153- 9.
55. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained Ventricular Tachycardia in Severe Heart Failure. *Circulation*. 15 déc 1996;94(12):3198- 203.
56. He S-W, Wang L-X. The Impact of Anemia on the Prognosis of Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Congest Heart Fail*. 1 mai 2009;15(3):123- 30.
57. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TDJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 7 juill 2004;44(1):63- 7.
58. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J*. janv 2000;139(1):78- 84.
59. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1 nov 2013;15(11):1304- 10.
60. Aliti G, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 24 juin 2013;173(12):1058- 64.
61. Group* TCTS. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 1987;316(23):1429- 35.
62. Investigators* TS. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1 août 1991;325(5):293- 302.
63. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1 nov 2006;27(22):2682- 8.
64. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2140- 50.
65. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 14 avr 2005;352(15):1539- 49.

66. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2 déc 2008;52(23):1834- 43.
67. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med.* 16 déc 2010;363(25):2385- 95.
68. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129- 200.
69. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression: The Importance of Performing Atrioventricular Junction Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 15 août 2006;48(4):734- 43.
70. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* juill 2008;29(13):1644- 52.
71. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, John Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Patients with AV Block (BLOCK HF): Clinical Study Design and Rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1 sept 2007;18(9):965- 71.
72. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. *J Am Coll Cardiol.* 3 mars 2009;53(9):765- 73.
73. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 1 nov 2015;36(41):2793- 867.
74. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 26 mars 2002;105(12):1453- 8.
75. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 20 mai 2004;350(21):2151- 8.
76. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 20 janv 2005;352(3):225- 37.
77. Members AF, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 1 oct 2008;29(19):2388- 442.

78. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-Term Outcome Of Mitral Reconstruction In Cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 févr 1998;115(2):381- 8.
79. Mack MJ. New techniques for percutaneous repair of the mitral valve. *Heart Fail Rev.* 11(3):259- 68.
80. DONS ET GREFFES D'ORGANES : LES CHIFFRES CLES 2015 - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/DONS-ET-GREFFES-D-ORGANES-LES>
81. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope. *Open Cardiovasc Med J.* 26 mai 2010;4:127- 34.
82. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJS, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J.* 1 mars 2006;27(6):684- 90.

Annexes des rappels



Stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à FeVg altérée en 2016 - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendations for cardiac resynchronization therapy implantation in patients with heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥ 150 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	A	261–272
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥ 150 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIa	B	261–272
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	B	266, 273
CRT may be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIb	B	266, 273
CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFrEF regardless of NYHA class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF (see Section 10.1).	I	A	274–277
CRT should be considered for patients with LVEF $\leq 35\%$ in NYHA Class III–IV ^d despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality, if they are in AF and have a QRS duration ≥ 130 msec provided a strategy to ensure bi-ventricular capture is in place or the patient is expected to return to sinus rhythm.	IIa	B	275, 278–281
Patients with HFrEF who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a high proportion of RV pacing may be considered for upgrade to CRT. This does not apply to patients with stable HF.	IIb	B	282
CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration < 130 msec.	III	A	266, 283–285

AF = atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; QRS = Q, R and S waves (combination of three of the graphical deflections); RV = right ventricular.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dUse judgement for patients with end-stage HF who might be managed conservatively rather than with treatments to improve symptoms or prognosis.

Tableau de synthèse des recommandations pour la resynchronisation cardiaque chez le patient insuffisant cardiaque - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendations for implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Secondary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A	223–226
Primary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have: <ul style="list-style-type: none"> • IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below). • DCM. 	I	A	149, 156, 227
	I	B	156, 157, 227
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A	158, 228
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C	229–233
Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed.	IIa	B	234–238
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.	IIb	C	239–241

CAD = coronary artery disease; CRT = cardiac resynchronization therapy; DCM = dilated cardiomyopathy; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; IHD = ischaemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Heart Association, OMT = optimal medical therapy.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Tableau de synthèse des recommandations pour l'implantation d'un DAI dans l'insuffisance cardiaque – 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

ARTICLE

**Defibrillator in non-ischemic
cardiomyopathy implanted in primary
prevention without CRT. A single center
experience.**

Defibrillator in non-ischemic cardiomyopathy implanted in primary prevention without CRT. A single center experience.

Fabien Baruffaldi¹, Hugues Blangy¹, MD, Luc Freysz¹, MD, Vladimir Manenti¹,
MD, Arnaud Olivier¹, MD, MSc, Jean-Marc Sellal¹, MD, Thibaut Villemin¹,
MD, Kossar Hosseini², PhD, Nicolas Sadoul¹, MD, PhD.

¹University Hospital of Nancy, Department of Cardiology, Vandoeuvre les Nancy, France

²Plateforme d'aide à la recherche clinique, unité ESPRI-BioBase – University Hospital of
Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France

Corresponding author:

Hugues Blangy
Department of Cardiology
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux
CHU Nancy Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre lès Nancy
France
E-mail : h.blangy@chu-nancy.fr
Phone: (+33)3 83 15 49 32

Abstract

Introduction

Implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation is recommended in primary prevention (PP) in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and reduced ejection fraction. ICD long term benefit is not clearly established. The aim of our study is to assess mortality, cardiac events and predictors of therapies during an extended follow-up.

Methods

All patients implanted with an ICD without resynchronization for PP in DCM and followed in our center between January 2004 and January 2015 were retrospectively included. Primary outcome was time to first appropriate (AT) and inappropriate therapy (IT). Secondary outcome was a composite of death from any cause, ventricular tachycardia ablation, cardiac transplant or ventricular assist device and upgrade to resynchronization therapy.

Results

One hundred and seven patients were included with a median follow-up of 45 months. Forty patients received at least one AT, 34 patients experienced adverse-events (26 of them received at least one IT). Median time to first appropriate shock was 18.7 months [6.4-63.3] and median time to first inappropriate shock was 8.6 months [3.1-20.1]. No predictive factor of AT was found. Atrial fibrillation and amiodarone were predictive factors of IT (OR 3.6 CI [1.4-9.0] p=0.006; OR 6.1 CI [1.0-36.0] p=0.044). Predictive factor of the composite outcome was AT (HR 2.87 CI [1.02-8.07] p=0.045).

Conclusion

During a long term follow-up of DCM patients implanted in PP, therapies for ventricular arrhythmia are common and associated with a worsening of patient's health. The most frequent adverse event is IT and atrial fibrillation is its main predictor.

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the second most common cardiomyopathy. Patients in congestive heart failure may experience sudden cardiac death due to ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF). Since the late 90's and the early 2000's, these patients may benefit from implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation to prevent sudden cardiac death (SCD), as several recommendations(1–3) propose it. Some patients may also benefit from cardiac resynchronization which is considered as a good prognostic marker(4) and some cannot since they have narrow QRS complexes. ICD is now considered as a standard of care for patients who meet criteria of implantation (patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) lower than 35% and with at least NYHA functional class II(1)).

Mortality in this very specific population is hardly studied(5–10). Therapies can be appropriate or not, and both of them are associated with increased mortality(11,12). Weeke et al.(13) focused on ICD therapies and mortality in ischemic heart disease patients implanted in primary prevention but little data are available about follow-up of DCM patients implanted with an ICD in primary prevention.

Since the early 2010's, technical improvements and programming optimization allowed a progressive decrease in inappropriate therapies rate(14–16). To help in the selection of patients who would not entirely benefit from implantation and to improve their quality of life, we have to determine predictive factors of both appropriate and inappropriate therapies.

The aim of our retrospective single center study was to determine predictive factors of cardiovascular event in all DCM patients implanted in primary prevention with single or dual chamber ICD in Nancy Hospital – CHU Brabois from 2004 to 2014.

Methods

Patients

All symptomatic consecutive DCM patients (NYHA II or III) over 18 years-old, with systolic heart failure (LVEF $\leq 35\%$), narrow QRS implanted with a single or dual ICD in CHU Brabois – Nancy Hospital, were retrospectively included.

A non-ischemic cause of heart failure was usually determined by coronary angiography. Patients with one or two coronary stenosis were also included if the extent of coronary artery disease was not considered to be sufficient to account for the reduced LVEF. Ejection fraction (EF) was determined using trans-thoracic echocardiography and MRI when available.

Data were collected during outpatient consultation. Additional data were collected by contacting patients' general practitioner or cardiologist if the patients were not followed in our center. The primary outcome was time to first appropriated ICD therapy, as shock or anti-tachycardia pacing (ATP) and to first inappropriate ICD therapy (shock, ATP or both). The second outcome was time to a composite including death from any cause, ventricular-tachycardia ablation, ICD device upgrade to CRT, cardiac transplant and ventricular assist device (VAD) implantation during the follow-up.

Defibrillator implantation

All implantations were performed in patients without any known sustained ventricular arrhythmias. ICD were implanted in the pre or retro-pectoral region, depending on patient morphology. All ICD were programmed with 2 therapy zones (ventricular tachycardia zone between 160 and 230 bpm and ventricular fibrillation zone above 230 bpm). First ICD programming was carried out to fit the patient lifestyle and discrimination algorithms were turned on. Most of patients were implanted with single chamber ICD, dual chamber ICD were reserved for patients presenting conduction abnormalities.

All patients undergoing implantation were given an information form and signed consent after a specific consultation.

Follow up

ICD checks were performed at 3 months and then at least twice a year during follow-up. Home monitoring was used in addition if available (14,17–19). Appropriate therapies were divided into appropriate shocks (aS) and appropriate anti-tachycardia pacing (a-ATP). Inappropriate therapies were divided into inappropriate shocks (iS) and inappropriate anti-tachycardia pacing (i-ATP).

Statistical analysis:

Data analysis was performed using the SAS software (version 9.4 - SAS Institute, Cary NC). To ensure their normality, continuous variables were tested with the Shapiro-Wilk test. If the distribution was normal, continuous variables were defined by the mean and standard deviation. If it was not, they were defined by median and interquartile-range. Discrete variables were defined by their numbers of occurrence and their percentage in the distribution. All normal variables were compared using the Student T test. Fisher's exact test was used to define categorical variables. Univariate and multivariate predictors of appropriate and inappropriate treatments were assessed in bivariate and multivariate regression models. Only predictors presenting an association to the threshold of 0,2 in bivariate model were used in the multivariate model.

Kaplan Meier analysis was performed and Cox models were used to assess association between baseline characteristics and events.

Results

Population and outcomes

In the period from 01/2004 to 01/2015 a total of 107 patients were included. Table 1 describes baseline population characteristics. The median follow-up duration was 45.6 months (interquartile range [20.1;64.1]). One hundred and four patients benefited from one ICD implantation whereas 3 of them benefited from one replacement. Fifty-six patients (52.3%) experienced therapies, 9 (8.4%) appropriate shocks (median time to first shock 18.8 months, interquartile range [6.4-63.3]) and 11 (10.3%) inappropriate shocks (median time to first shock 8.6 months, interquartile range [3.1-20.1]). Forty patients (37.4%) had treated ventricular arrhythmias. Figure 1 displays cumulative histogram of therapies in the population. Twenty-two patients (20.56%) met the composite outcome.

Composite outcome

Twenty-two patients met the composite outcome. During follow-up, 4 patients benefit from device upgrade to CRT, 5 had cardiac transplant, 2 had ventricular tachycardia catheter ablation and 1 VAD implantation. Twelve patients died during follow-up.

Only 2 patients died from cardiovascular cause (cardiogenic shock), 4 patients died from non-cardiovascular cause, i.e. 3 from septic shock and 1 from cerebral hemorrhage. Six patients died from unknown causes.

Arrhythmias

Table 1 shows numbers of patients who experienced therapies and early or late complications. Table 2 displays association between baseline characteristics and arrhythmias. An age lower than the median was associated with appropriate anti-tachycardia pacing ($p=0.045$). Obstructive sleep apnea was associated with appropriate shock ($p=0.037$). AF was significantly associated with inappropriate ATP and therapy ($p=0.03$ and $p=0.01$). Chronic renal failure with clearance of creatinine lower than 45ml/kg/1.73m^2 was significantly associated with a higher risk of appropriate shock ($p=0.034$). A BMI lower than 21 was associated with appropriate ATP and appropriate therapy ($p=0.012$ and $p=0.035$).

Predictive factors

Our analysis failed to find any independent predictive factor of appropriate therapy (table 3). Table 4 shows predictive factors of inappropriate treatment. In the bivariate model,

the probability of inappropriate treatment for patient with a history of atrial fibrillation is significantly higher (OR=3.6 (CI [1.4-9.0] p=0.006). In the multivariate model, patients who are treated with amiodarone have a probability of inappropriate treatment 6 times higher than others (OR= 6.1 (CI [1.0-36.0] p=0.044)

Time to events analysis and predictive factors

Two populations were described for statistical analysis purpose: group 1: population who experienced therapy and group 2: population who did not experienced therapy. Survival and time to composite event regarding to appropriate or inappropriate therapies curves are displayed in figures 2 to 5.

Analysis to determine predictive factors of the composite event are displayed in table 5. As sex and age are associated with worse outcome in global population and are confusion factors, the multivariate analysis was adjusted on these parameters. In this model, the only predictive factor of the composite event, was appropriate shock (HR 2.876 CI [1.045-7.913] p=0.041 and HR 2.874 CI [1.024-8.067] p=0.045), whereas diabetes mellitus is considered as protective factor in the univariate analysis but not in the multivariate one (HR 0.196 CI [0.044-0.862] p=0.031).

Discussion

The purpose of our study was to evaluate predictive factors of therapies and worsening outcome in DCM patients implanted for primary prevention. About 38% of our population experienced treated ventricular arrhythmia, 8% received appropriate shocks and 10% inappropriate shocks. Beside inappropriate therapies, 7.5% of the population had early or late complications. We mainly found AF and amiodarone as predictive factors of inappropriate therapies. A low BMI was associated with appropriate therapy but the population was too small to reach significant odds ratio in the models. Appropriate shocks were predictive factor of worsening outcome since it was predictive of the composite event. There was a significant association between young age and appropriate ATP.

In our study, we voluntarily grouped cardiac transplant, VAD, death from any cause, VT ablation and device upgrade to resynchronization. These events are related with a worsening outcome. All cardiac transplants and VAD were performed in an emergency context, VT ablation were performed for patient who experienced electrical storm and CRT was implanted in 2 patients with symptomatic permanent AF who needed His bundle ablation, in 1 patient who had known left bundle branch block (LBBB) and became symptomatic, and in 1 symptomatic patient in whom LBBB appeared(20).

Data about population implanted in primary prevention in non-ischemic cardiomyopathy without CRT are limited. This very specific population is usually included in studies about arrhythmias, shocks(21) and mortality mixed with coronary artery disease patients. This population is also studied by comparing primary and secondary prevention(22). The population included in our study is a very specific one, indeed, during the period of recruitment, about 2300 ICD in our center were implanted and only 107 patients had a DCM and were implanted in primary prevention without resynchronization therapy. In the same time, 180 DCM patients were implanted with a CRT device.

Nine patients (8%) experienced appropriate shock and 11 (10%) inappropriate shock. In the paper of Sweeney et al.(22), in 191 patients, 16% benefit from at least one appropriate shock and 9% experienced at least one inappropriate shock. In the COMPANION study(21), 15% of the population benefit from appropriate shock. These two studies were led in the early 2000's. In 2012 and 2013, Clementy et al.(23) and Providencia et al. (24) assessed less aggressive programming of ICD therapies provides less therapies without increasing morbidity and mortality. MADIT-RIT(16) confirmed less aggressive programming is

effective, safe and prevents inappropriate therapies in a primary prevention population. In this study, 1500 ICD-implanted patients were randomized to one of three programming configurations. As compared with conventional programming (with a 2.5-second delay at 170 to 199 beats per minute and a 1.0-second delay at ≥ 200 beats per minute), high-rate therapy (with a 2.5-second delay before the initiation of therapy at a heart rate of ≥ 200 beats per minute) and delayed therapy (with a 60-second delay at 170 to 199 beats per minute, a 12-second delay at 200 to 249 beats per minute, and a 2.5-second delay at ≥ 250 beats per minute) were associated with reductions in first occurrence of inappropriate therapy. Devices in our population were programmed to prevent or minimize both appropriate and inappropriate shocks. Therefore, 38% of our patients experienced treated ventricular arrhythmia during follow-up, compared to 8% receiving at least one appropriate shock.

Ventricular arrhythmias are not uncommon in our DCM patients implanted in primary prevention. Of course ventricular arrhythmias do not mean sudden cardiac death but highlights a worsened prognosis. More recently, The DANISH trial(25) found no significant benefit with regard to overall mortality in these patients during an extended follow-up, whereas younger patients seemed to benefit the most from ICD and sudden cardiac death was significantly reduced with the use of ICD. In primary prevention, 4 randomized trials (26–29) examined the effect of ICD therapy alone. COMPANION(30), compared CRT-D, CRT-P and amiodarone therapy in patients with symptomatic heart failure (NYHA class III or IV). Nevertheless, CAT(26), AMIOVIRT(27) and DEFINITE(28) included only patients with non-ischemic DCM, whereas SCD-HeFT(29) and COMPANION included patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. Compared with optimal medical therapy, only COMPANION demonstrated a statistically significant reduction in sudden death with ICDs. Impact on all-cause mortality reduction in the CRT-D group was weakened by a significantly higher risk of moderate or severe adverse events from any cause (31). Desai et al.(32) performed a meta-analysis of these five primary prevention trials and demonstrated a statistically significant reduction of 31% in all-cause mortality with ICD as compared to medical therapy alone (31). This reduction persisted when COMPANION was excluded from this analysis.

Co-morbidities as obesity or thinness, renal impairment and diabetes mellitus are known factors associated with worse patient outcomes. Unfortunately, our population was too

small to reach significant association with death and shocks in our models. Nevertheless, we found a significant association between death and low BMI but BMI was not a significant predictive factor in regression models. Overweight is recognized as being a protective factor against death from any causes in literature(33–35). The same applies for heart failure patients (36–39). Little data are available to assess SCD risk or acute heart failure depending on weight. In the Val-HEFT study(38), who included more than 5000 patients, rates of death due to heart failure decreased with increasing BMI categories, whereas SCD did not differ among BMI groups.

Chronic renal disease and low creatinine clearance were associated with appropriate shocks but not with death. In the heart failure population, chronic renal disease has been well recognized and studied as an independent risk factor of all-causes of death (8,40,41). Most of our patients had a normal creatinine clearance at implantation (mean was 73 ml/min/1.73m²).

Given the global aging population, to determine clinical outcomes in young and old patients who receive ICD-therapies is important. We found a significant association between youth and appropriate ATP but this association was not significant for appropriate shocks and therapies. Fauchier et al.(9) did not find any association between age and appropriate therapies whereas inappropriate ICD therapies were decreased with older age. The underrepresentation of elderly patients in trials and the non-significant results obtained in this population required examination using data from large population-based registries.

There was no significant association between ejection fraction lower than 30% and death in our study. Our models failed to find any association between death and shocks. Otherwise, lowest ejection fractions at implantation and shocks association with death has been demonstrated by Alba et al.(42) in a meta-analysis of 63 studies led on 257 692 ICD patients. In this meta-analysis, an increasing of 10% in the ejection fraction was associated with a longer survival (HR 0.77; 95% CI [0.73-0.83]) and shocks were associated with an increased mortality (HR 2.34; 95% CI [1.59-3.44]). This is a well-known paradox (12,43,44). A shock is supposed to increase the life expectancy but a decreased life expectancy after one shock is highlighted. Population receiving shocks has a higher rate of death from acute cardiac failure or arrhythmia. In our study, the composite outcome is significantly associated with appropriate shocks. Appropriate shocks are a marker of worsened conditions. Patients have more likely severe heart failure, lower LVEF and poor prognosis.

The most recognized risk factor of inappropriate therapy is atrial fibrillation(45). This data was highlighted in our model despite the small size of the population. Unfortunately, an important data is missing about AF. We need further trials to assess if the risk of inappropriate treatment is higher in permanent or persistent AF than in paroxysmal AF.

Study limitations

Population limitation: The main limitation is inherent to every small sized, retrospective and monocentric study dealing with an uncommon disease.

We mainly interested in patient's history but did not included echocardiographic parameter as pulmonary arterial pressure, mitral regurgitation or ventricular fibrosis which are associated with poor clinical outcomes (46). We did not include biomarker of chronic heart failure such as Nt Pro-BNP and a possible martial deficiency. A lot of the patients included consulted in our hospital for ICD device technic follow-up and these data were missing.

Conclusion

Despite the small size of our population, we found a significant association between young age and arrhythmia, atrial fibrillation and inappropriate shocks and between appropriate shocks and worsened outcome. Non ischemic DCM patients are known to have a lower risk of sudden cardiac death or death from any cause than ischemic patients. Thus DAI-PP investigators have an interesting approach by bringing their databases together. These databases will help to study bigger populations and determine risk factors of ICD treatments and death, in order to improve patient selection before ICD implantation.

Tables and figures

Table 1 Population baseline characteristics

Characteristic	Overall	Standard deviation
Sex (M)	81.3%	/
age at implantation (years)	56.3	12.1
Height (cm)	172.1	9.0
weight (kg)	83.5	22.0
BMI	28.0	6.2
body surface area (m ²)	2.0	0.3
Medical history		
Obstructive Sleep Apnea	9.3%	/
Atrial fibrillation	38.3%	/
Diabetes mellitus	25.2%	/
creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	73.2	18.6
EF at implantation (%)	24.8	4.5
Medication		
ACE inhibitor maximal dose %	70%	30%
Beta blockers maximal dose %	50%	30%
Aldosterone blocker max dose %	30%	30%
Amiodarone	15%	/
Therapies		
Appropriate therapy	56 (52.3%)	/
Appropriate ATP	40 (37.4%)	/
Appropriate shock	9 (8.4%)	/
Inappropriate therapy	26 (24.3%)	/
Inappropriate ATP	24 (22.4%)	/
Inappropriate shock	11 (10.3%)	/
Arrhythmias		
Non-sustained VT	56 (52.3%)	/
First treated arrhythmia	31 (29.0%)	/
VT	40 (37.4%)	/
VF	1 (0.9%)	/
Number of implanted ICD		
1	104 (97.2%)	/
2	3 (2.8%)	/
Complications		
Immediate*	3 (2.8%)	/
Late**	5 (4.7%)	/

* 2 pericardial effusions - 1 connection problem

** 1 lead failure - 1 lead migration – 2 increases in the threshold – 1 endocarditis

Table 2 Association between population baseline characteristics and outcome.

Characteristic	Appropriate			Inappropriate			therapy	death	Composite event
	ATP	shock	therapy	ATP	shock	therapy			
Sex	0.802	1	0.131	0.77	0.427	1	0.81	0.693	0.554
age at implantation lower than the median	0.045	0.49	0.412	0.644	0.351	0.368	0.248	0.361	0.478
BMI lower than 21	0.012	0.589	0.035	1	0.592	1	0.074	0.097	0.201
BMI lower than the median	0.219	0.477	0.09	0.234	0.328	0.172	1	0.206	0.09
BMI lower than 25	0.058	0.704	0.021	0.186	0.485	0.195	0.651	0.088	0.288
BMI superior than 30	1	0.704	0.313	0.272	0.491	0.423	0.812	1	1
Medical history									
Obstructive Sleep Apnea	1	0.037	1	0.451	0.594	0.445	0.514	1	0.426
Atrial fibrillation	0.308	0.299	0.78	0.031	0.1	0.01	0.01	0.765	0.809
Diabetes mellitus	0.25	0.226	0.23	1	0.726	0.801	0.505	0.288	0.05
creatinine clearance <45	0.629	0.034	1	0.217	1	0.248	0.62	1	0.187
EF at implantation ≤30	1	1	1	0.778	0.699	0.79	0.646	0.455	0.778
EF at implantation >30	0.36	0.361	0.622	0.312	0.081	0.593	1	1	0.581
Medication									
Having at least 50% of max dose of ACEi	0.109	1	0.337	0.546	0.205	0.765	0.075	0.686	0.761
Having at least 50% of max dose of BB	0.317	0.734	1	0.162	0.354	0.17	0.555	1	0.637
Amiodarone	0.585	1	0.743	0.189	0.668	0.21	0.06	0.08	0.09

Table 3 Univariate and multivariate model of appropriate treatment

Appropriate therapies predictive factors - regression model								
	Bivariate model			Multivariate model**				
	Odds ratio	CI 95%		p	Odds ratio	CI 95%		p
		Inf*	Sup*			Inf*	Sup*	
Sex				0.789				
M	1							
F	1.1	0.4	3.1					
age at implantation	1	1	1	0.541				
BMI	1	1	1.1	0.409				
Obstructive Sleep Apnea	1.1	0.3	4.3	0.858				
Atrial fibrillation	1.6	0.7	3.5	0.273				
Diabetes mellitus	1.8	0.8	4.4	0.185	1.7	0.7	4.3	0.238
EF at implantation	1	0.9	1.1	0.803				
Having at least 50% of ACE inhibitor maximal dose	0.4	0.1	1.1	0.085	0.4	0.1	1.2	0.114
Having at least 50% of betablockers maximal dose	0.7	0.3	1.5	0.301				
A/S %dose max^o	0.6	0.2	2.1	0.383				
Amiodarone	1.4	0.5	4	0.571				
Non-sustained VT	1.9	0.8	4.5	0.136	2	0.8	4.8	0.113

Table 4 Univariate and multivariate model of inappropriate treatment

Inappropriate therapies predictive factors - regression model								
	Bivariate model			Multivariate model**				
	Odds ratio	CI 95%		p	Odds ratio	CI 95%		p
		Inf*	Sup*			Inf*	Sup*	
Sex				0.936				
M	1							
F	1	0.3	3.2					
age at implantation	1	1	1	0.9				
BMI	0.9	0.9	1	0.14	0.9	0.8	1	0.106
Obstructive Sleep Apnea	0.3	0	2.7	0.228				
Atrial fibrillation	3.6	1.4	9	0.006	2.4	0.8	7.4	0.128
Diabetes mellitus	1.1	0.4	3.1	0.82				
EF at implantation	1.1	1	1.2	0.176	1	0.9	1.2	0.518
Having at least 50% of ACE inhibitor maximal dose	0.8	0.3	2.5	0.71				
Having at least 50% of betablockers maximal dose	0.5	0.2	1.2	0.132	0.8	0.2	2.4	0.643
Amiodarone	2.1	0.7	6.6	0.2	6.1	1	36	0.044
Non-sustained VT	0.5	0.2	1.5	0.195	0.3	0.1	1.4	0.127

Table 5 Composite outcome predictive factor

Characteristic	BIVARIATE ANALYSIS				MULTIVARIATE ANALYSIS*			
	HR	CI 95%	p-value	HR	CI 95%	p-value		
Male	0.832	0.306	2.259	0.7175	0.281	2.205	0.6480	
Age at implantation	0.989	0.955	1.024	0.5251	0.994	0.962	1.027	0.7338
Age								
50-65	0.586	0.203	1.693	0.3238				
>=65	1.202	0.450	3.213	0.7134				
BMI	0.963	0.881	1.052	0.4009				
BMI in class								
25-30	0.534	0.171	1.667	0.2801				
>=30	0.884	0.328	2.382	0.8067				
LVEF	0.930	0.844	1.024	0.1409				
Atrial Fibrillation	1.140	0.487	2.669	0.7626				
Obstructive Sleep Apnea	3.337	0.928	12.005	0.0651				
Diabetes Mellitus	0.196	0.044	0.862	0.0311				
Creatinine clearance	0.982	0.955	1.010	0.2070				
a-ATP	0.843	0.359	1.980	0.6951				
a-shock	2.876	1.045	7.913	0.0408	2.874	1.024	8.067	0.0450
a-treatment	0.843	0.359	1.980	0.6951				
i-ATP	0.402	0.119	1.360	0.1427				
i-shock	0.254	0.034	1.902	0.1821				
i-treatment	0.347	0.102	1.176	0.0891				
Amiodarone	2.463	0.953	6.366	0.0629				

*All the variable with $p < 0.2$ were included in the model.

Adjusted on sex and age multivariate Cox regression model with stepwise selection.

Figure 1

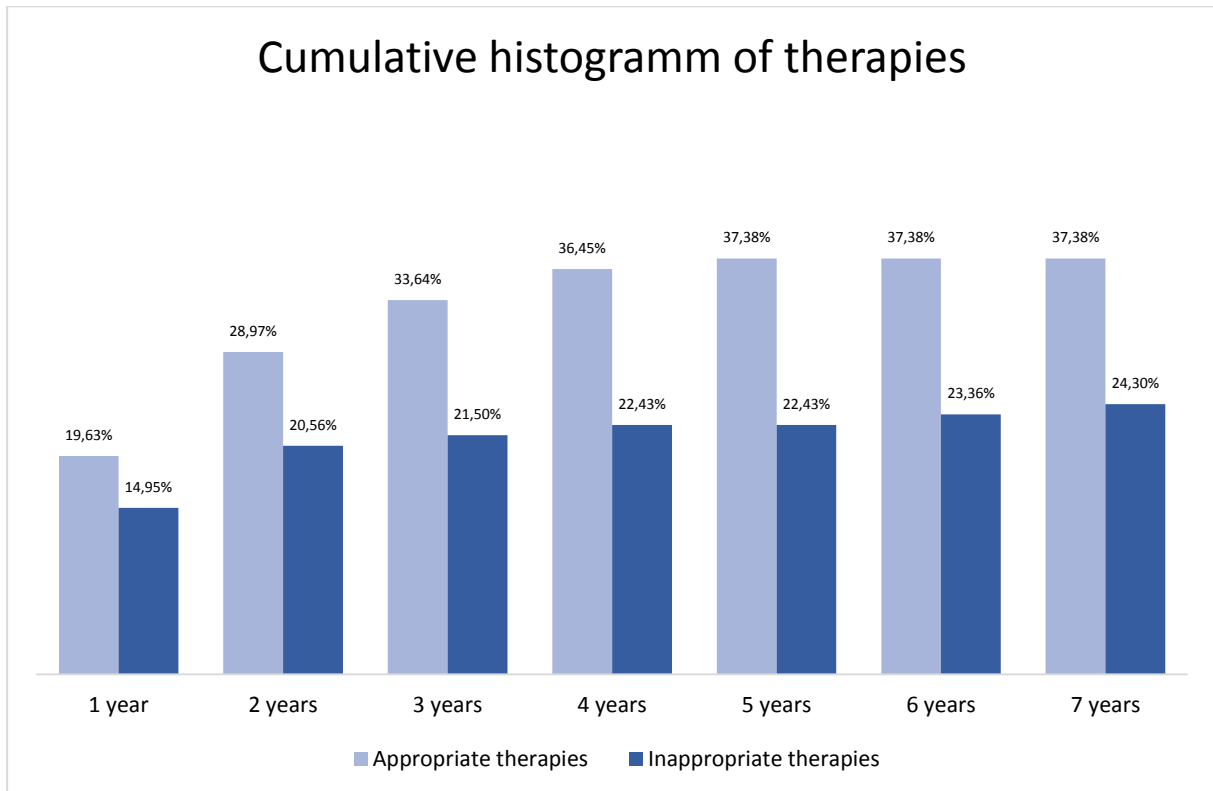


Figure 2

Time to composite event comparison between group 1 (patients who benefit from appropriate treatment) and group 2 (patients who did not benefit from appropriate treatment).

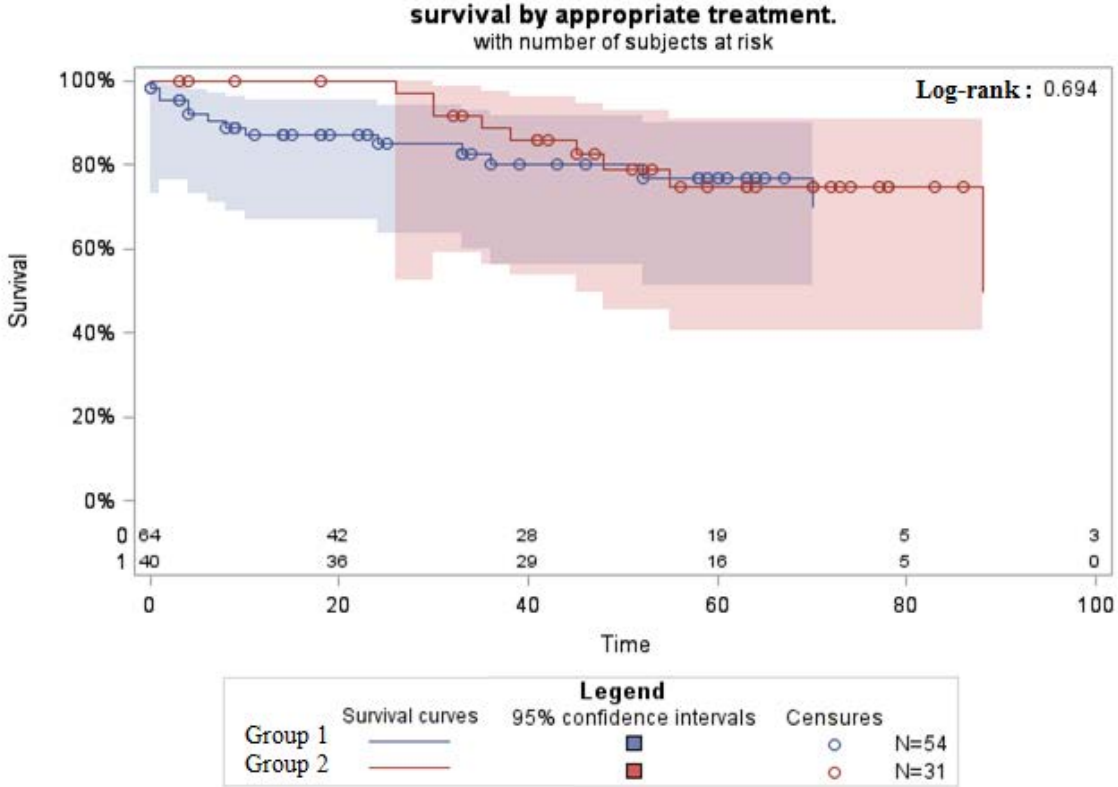


Figure 3

Time to composite event, comparison between group 1 (patients who experienced inappropriate treatment) and group 2 (patients who did not experience inappropriate treatment).

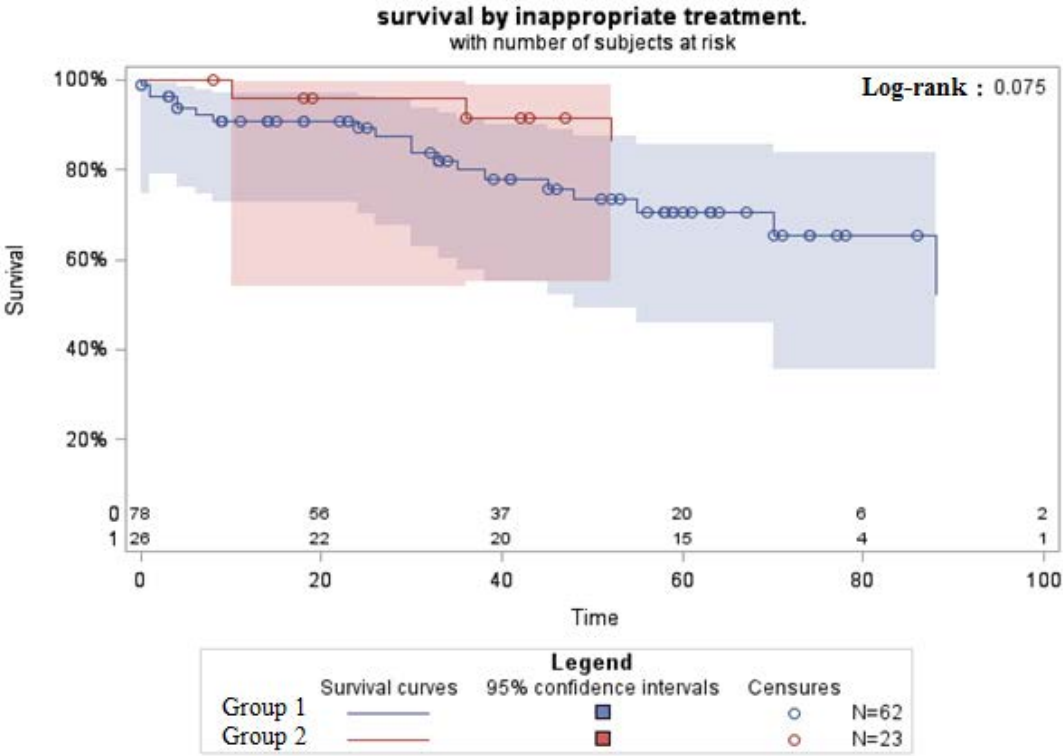


Figure 4

Survival comparison between group 1 (patients who benefit from appropriate treatment) and group 2 (patients who did not benefit from appropriate treatment).

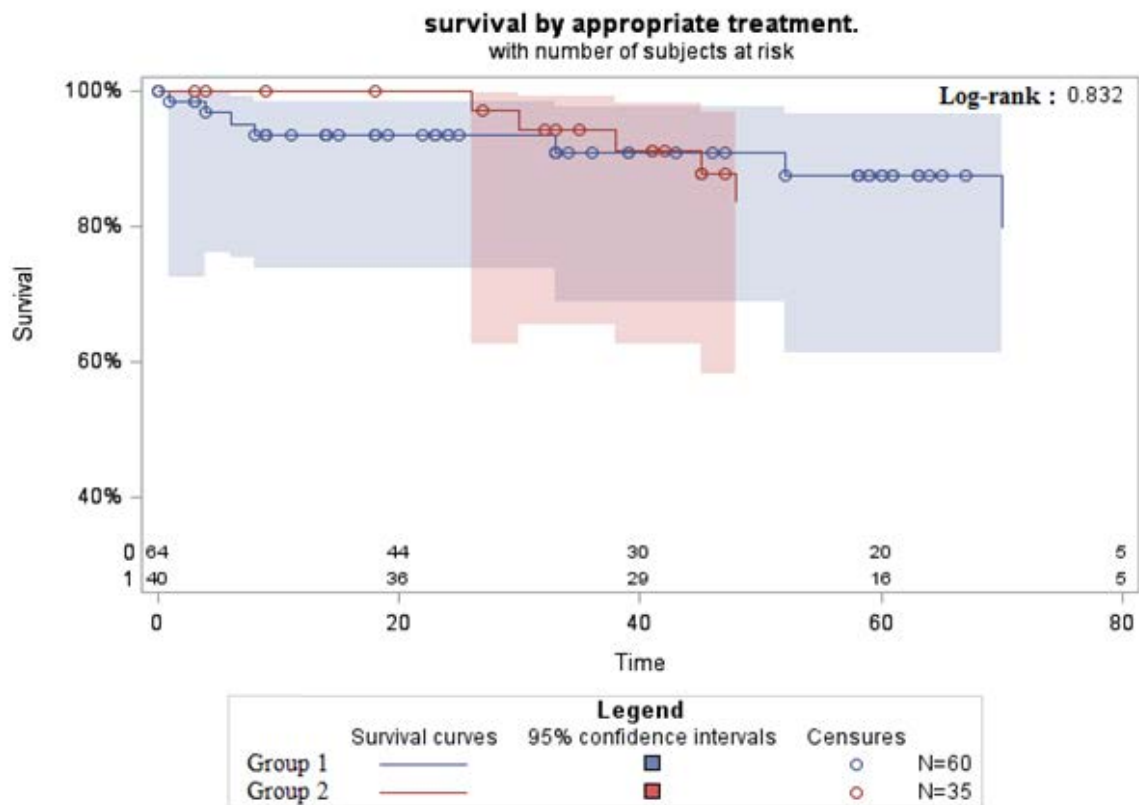
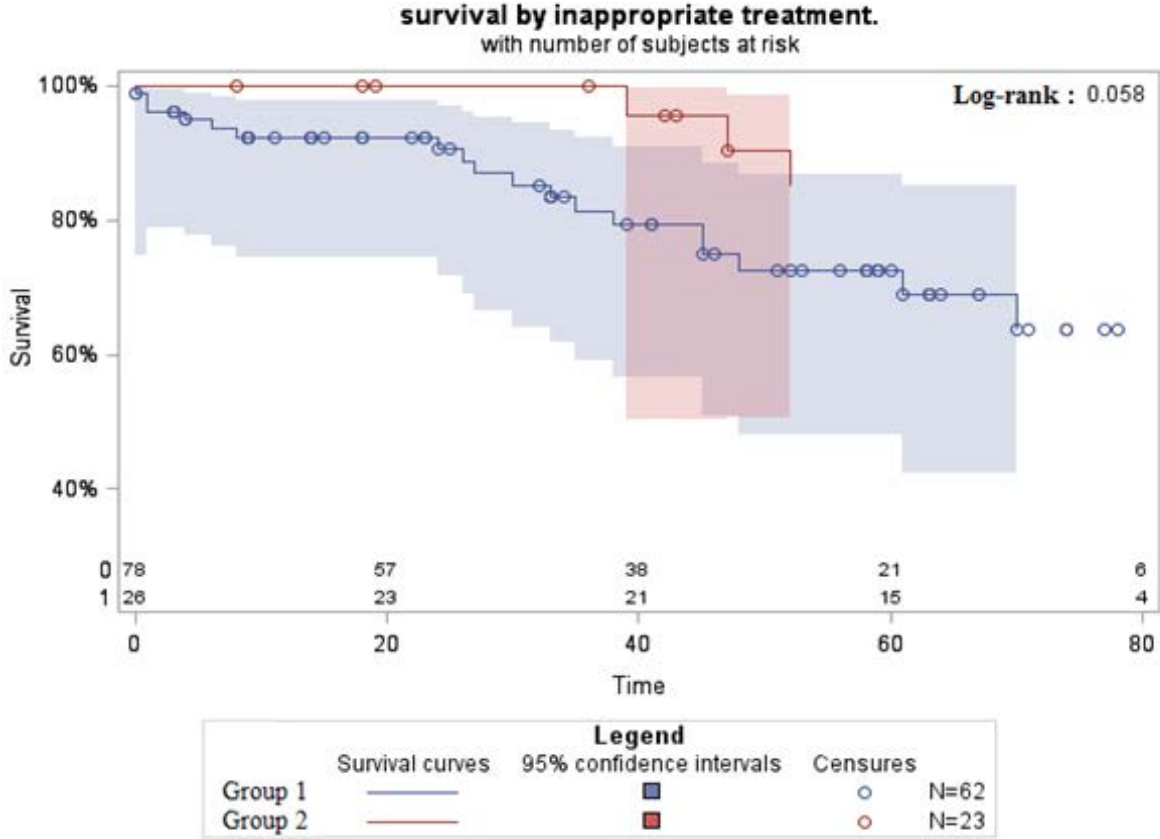


Figure 5

Survival comparison between group 1 (patients who experienced inappropriate treatment) and group 2 (patients who did not experience inappropriate treatment).



Bibliography

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129- 200.
2. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes III NAM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2 oct 2012;60(14):1297- 313.
3. Members AF, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 1 oct 2008;29(19):2388- 442.
4. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1 nov 2006;27(22):2682 - 8.
5. Marijon E, Trinquart L, Otmani A, Waintraub X, Kacet S, Clémenty J, et al. Competing risk analysis of cause-specific mortality in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: The EVADEF cohort study. *Am Heart J*. févr 2009;157(2):391 - 397.e1.
6. Al-Khatib SM, Hellkamp A, Bardy GH, Hammill S, Jackson Hall W, Mark DB, et al. Survival of Patients Receiving a Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator in Clinical Practice vs Clinical Trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 2 janv 2013;309(1):55- 62.
7. Powell BD, Saxon LA, Boehmer JP, Day JD, Gilliam III FR, Heidenreich PA, et al. Survival After Shock Therapy in Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator Recipients According to Rhythm Shocked: The ALTITUDE Survival by Rhythm Study. *J Am Coll Cardiol*. 29 oct 2013;62(18):1674- 9.
8. Hess PL, Hellkamp AS, Peterson ED, Sanders GD, Al-Khalidi HR, Curtis LH, et al. Survival After Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement Among Patients With Chronic Kidney Disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 10 janv 2014;7(5):793- 9.
9. Fauchier L, Marijon E, Defaye P, Piot O, Sadoul N, Perier M-C, et al. Effect of Age on Survival and Causes of Death After Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation. *Am J Cardiol*. 15 mai 2015;115(10):1415- 22.
10. Lee DS, Hardy J, Yee R, Healey JS, Birnie D, Simpson CS, et al. Clinical Risk Stratification for Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Heart Fail*. 9 janv 2015;8(5):927- 37.
11. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 4 sept 2008;359(10):1009- 17.
12. Proietti R, Labos C, Davis M, Thanassoulis G, Santangeli P, Russo V, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks and Long-term Mortality. *Can J Cardiol*. 1 mars 2015;31(3):270- 7.

13. Weeke P, Johansen JB, Jørgensen OD, Nielsen JC, Møller M, Videbæk R, et al. Mortality and appropriate and inappropriate therapy in patients with ischaemic heart disease and implanted cardioverter-defibrillators for primary prevention: data from the Danish ICD Register. *Europace*. 1 août 2013;15(8):1150- 7.
14. Guédon-Moreau L, Kouakam C, Klug D, Marquié C, Brigadeau F, Boulé S, et al. Decreased Delivery of Inappropriate Shocks Achieved by Remote Monitoring of ICD: A Substudy of the ECOST Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1 juill 2014;25(7):763- 70.
15. Yang JH, Byeon K, Yim HR, Park JW, Park S-J, Huh J, et al. Predictors and Clinical Impact of Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in Korean Patients. *J Korean Med Sci*. juin 2012;27(6):619- 24.
16. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N Engl J Med*. 13 déc 2012;367(24):2275- 83.
17. Guédon-Moreau L, Chevalier P, Marquié C, Kouakam C, Klug D, Lacroix D, et al. Contributions of remote monitoring to the follow-up of implantable cardioverter-defibrillator leads under advisory. *Eur Heart J*. sept 2010;31(18):2246- 52.
18. Simone AD, Leoni L, Luzi M, Amellone C, Stabile G, Rocca VL, et al. Remote monitoring improves outcome after ICD implantation: the clinical efficacy in the management of heart failure (EFFECT) study. *Europace*. 1 août 2015;17(8):1267- 75.
19. Varma N, Michalski J, Stambler B, Pavri BB. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial - testing execution of the recommendations. *Eur Heart J*. 21 mai 2014;35(20):1345- 52.
20. Witt C, Wu G, Yang D, Hodge D, Roger V, Yong-Mei C. Outcomes With Left Bundle Branch Block and Mildly to Moderately Reduced Left Ventricular Function.pdf. *JACC Heart Fail* 2016
21. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco TD, et al. Predictors of Sudden Cardiac Death and Appropriate Shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 19 déc 2006;114(25):2766- 72.
22. Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K, Abdalla I, DeGroot PJ, Otterness MF, et al. Appropriate and Inappropriate Ventricular Therapies, Quality of Life, and Mortality Among Primary and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Patients Results From the Pacing Fast VT REduces Shock ThErapiEs (PainFREE Rx II) Trial. *Circulation*. 6 juill 2005;111(22):2898- 905.
23. Clementy N, Pierre B, Lallemand B, Marie O, Lemoine E, Cosnay P, et al. Long-term follow-up on high-rate cut-off programming for implantable cardioverter defibrillators in primary prevention patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 1 juill 2012;14(7):968- 74.
24. Providência R, Boveda S, Combes N, Hireche H, Combes S, Albenque J-P. The benefit of implantable cardioverter defibrillator programming in MADIT-RIT: more for less? *Europace*. 1 sept 2013;15(9):1229- 30.

25. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 27 août 2016;0(0):null.
26. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 26 mars 2002;105(12):1453- 8.
27. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 21 mai 2003;41(10):1707- 12.
28. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2151- 8.
29. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 janv 2005;352(3):225- 37.
30. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2140- 50.
31. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 1 nov 2015;36(41):2793- 867.
32. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 15 déc 2004;292(23):2874- 9.
33. Wang Z, Liu M, Pan T, Tong S. Lower Mortality Associated With Overweight in the U.S. National Health Interview Survey. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 15 janv 2016 [cité 18 sept 2016];95(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718249/>
34. Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, Wunderink RG, Pellis T, Wittebole X, et al. Being Overweight Is Associated With Greater Survival in ICU Patients: Results From the Intensive Care Over Nations Audit. *Crit Care Med*. déc 2015;43(12):2623- 32.
35. Takagi H, Umemoto T. Overweight, but not obesity, paradox on mortality following coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 1 sept 2016;68(3):215- 21.
36. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Can J Cardiol*. févr 2015;31(2):195- 202.
37. Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J*. 1 déc 2005;150(6):1233- 9.
38. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail*. 1 avr 2007;9(4):397- 402.

39. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* sept 2001;38(3):789- 95.
40. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 2000;35(3):681- 9.
41. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling III RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 18 sept 2002;40(6):1106- 13.
42. Alba AC, Braga J, Gewarges M, Walter SD, Guyatt GH, Ross HJ. Predictors of Mortality in Patients With an Implantable Cardiac Defibrillator: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 1 déc 2013;29(12):1729- 40.
43. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al. Long-Term Clinical Course of Patients After Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator. *Circulation.* 21 déc 2004;110(25):3760- 5.
44. Pacifico A, Ferlic LL, Cedillo-Salazar FR, Nasir Jr N, Doyle TK, Henry PD. Shocks as predictors of survival in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* juill 1999;34(1):204- 10.
45. Smit MD, Dessel PFH MV, Rienstra M, Nieuwland W, Wiesfeld ACP, Tan ES, et al. Atrial fibrillation predicts appropriate shocks in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator patients. *Europace.* 1 août 2006;8(8):566- 72.
46. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial Fibrosis Predicts Appropriate Device Therapy in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol.* 15 févr 2011;57(7):821- 8.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les cardiomyopathies dilatées représentent un vaste champ de la cardiologie et regroupent des pathologies très diverses aux pronostics variés. Le défibrillateur automatique implantable répond à un réel problème, celui de la mort subite, néanmoins au prix de nombreux événements indésirables. Notre étude mettait en exergue un problème central dans la prise en charge des patients implantés d'un DAI : celui des thérapies inappropriées. En effet, près d'un quart des patients ont subi des traitements inappropriés, et plus de 10% des patients ont même subi des chocs inappropriés. Ce chiffre est même légèrement plus élevé que le taux de chocs appropriés. Un des principaux objectifs de la programmation des DAI, à ce jour, est la prévention de ces événements indésirables.

Depuis le début des années 2010 et l'étude MADIT-RIT(1), l'optimisation des réglages des DAI est réalisé en ce sens. Ainsi, en allongeant la détection des tachycardies et en augmentant la fréquence de détection, étaient mis en évidence une diminution des thérapies inappropriées et de la mortalité de toute cause. L'objectif ici n'est pas de traiter toutes les arythmies ventriculaires mais celles considérées comme à risque : les plus rapides et les plus longues. Une détection longue pour les fréquences cardiaques supérieures à 170/min ou la détection d'une fréquence supérieure à 200/min était proposée dans cette étude. Pour les patients implantés en prévention primaire, Clementy et al.(2) programmaient même en 2012 une seule fenêtre de thérapie débutant à 220/min et l'arythmie était d'emblée traitée par un choc électrique. Cette étude ne mettait pas en évidence de hausse de la mortalité au décours d'un suivi médian de 40 mois.

Un réglage des thérapies délivrées par le défibrillateur moins agressif est adapté aux patients implantés en prévention primaire et permet de diminuer les thérapies inappropriées. De plus, ceci a pour effet un allongement de la durée de vie des boîtiers, le nombre de charges effectué étant moins élevé.

Une autre limite bien connue de la plupart des DAI implantés est la présence de matériel endovasculaire et endocavitaire. En effet, parmi les patients

ayant subi des effets indésirables, 8 patients ont présenté des complications graves en lien direct avec l'implantation, une défaillance du matériel ou encore des complications infectieuses (fracture de sonde, augmentation des seuils, endocardite). Ces complications ont toutes nécessité une prolongation de l'hospitalisation, une ré-hospitalisation ou encore une ré-intervention pouvant aller jusqu'au remplacement complet du matériel. En cas d'infection, le matériel doit être entièrement retiré au cours d'interventions compliquées qui mettent en jeu le pronostic vital du patient.

Le défibrillateur sous-cutané a été développé depuis 2010 (3) par l'industrie et permet plusieurs améliorations de la prise en charge des patients. Ce système est implanté au niveau latéro-thoracique gauche avec une électrode unique reliée au boîtier. Cette électrode est implantée également sous la peau et remonte le long du sternum. Ce système répond aux deux principales limites du système endocavitaire : le problème infectieux et le problème mécanique. En cas d'infection, le défibrillateur n'étant pas en contact avec le sang et le ventricule droit, le risque d'infection générale est négligeable(4). De plus, la greffe de bactéries d'origine endovasculaire sur la sonde est de ce fait impossible. Les infections secondaires sont donc rares. Les fractures de sondes ne sont actuellement pas décrites, mais celles-ci devraient être rares devant des contraintes mécaniques beaucoup plus faibles. Initialement réservées aux patients ne présentant qu'un risque de tachycardie ventriculaire soutenue très rapide ou de fibrillation ventriculaire (Syndrome de Brugada, QT long...), les indications tendent à s'élargir aux patients atteints de cardiomyopathie ischémique ou non avec FEVG basse. Les deux principales insuffisances de ce système par rapport au DAI endocavitaire classique sont l'absence de possibilité de stimulation anti-tachycardique et de stimulation anti-bradycardique, ainsi le DAI sous cutané n'est pas proposé en cas d'indication de stimulation cardiaque, de resynchronisation ou en prévention secondaire de TV récidivantes accessibles à la stimulation antitachycardique.

En évitant bon nombre de complications, qu'elles soient techniques ou infectieuses, et en répondant au problème d'arythmies rapides, le défibrillateur sous-cutané répond à l'heure actuelle aux principaux problèmes du DAI endocavitaire.

Dans un avenir proche, le couplage du DAI sous cutané au pacemaker sans sonde devrait permettre de délivrer une stimulation. L'absence total de sonde endovasculaire et la miniaturisation du matériel permet une diminution du risque infectieux et la quasi suppression du risque mécanique. Néanmoins, un système de communication entre les deux dispositifs, nécessaire à la stimulation anti-tachycardique, coute cher en énergie et la miniaturisation des batteries devrait encore nécessiter quelques années.

Outre les complications mécaniques et infectieuses sur lesquelles se penchent la médecine actuelle et l'industrie, il apparait par ailleurs que les indications d'implantation puissent être réévaluées. En effet, alors que les sociétés savantes s'entendent sur la place du défibrillateur dans l'insuffisance cardiaque symptomatique avec dysfonction ventriculaire gauche(5), cette règle est déjà remise en cause par l'étude DANISH, (6) publiée récemment, qui s'intéressait au DAI dans la CMD.

Cette étude s'intéressait aux décès de toute cause parmi plus d'un millier de patients en prévention primaire. 556 patients ont été implantés d'un défibrillateur et 560 autres patients n'ont pas reçu de défibrillateur. Dans les deux groupes les taux de resynchronisation étaient tous deux de 58%. Pendant un suivi moyen de 68 mois, le décès est survenu dans respectivement 21,6% et 23,4% des cas ($p=0,28$). Cette étude n'a pas montré de différence significative après un suivi moyen de 5 ans sur le risque de décès.

La population étudiée était âgée en moyenne de 68 ans. Néanmoins, dans les études de sous-groupes, les patients de moins de 59 ans tiraient un bénéfice de l'implantation en matière de mortalité de toute cause.

La principale motivation des auteurs de DANISH reposait sur un constat : les principales études ayant permis l'établissement des recommandations d'implantation dans la CMD sont anciennes. Ces recommandations reposent essentiellement sur des résultats d'analyses en sous-groupes et le traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche sévère a évolué depuis. Les recommandations actuelles s'accordent sur l'indication d'implantation d'un défibrillateur chez les patients symptomatiques dont l'espérance de vie est supérieure à un an. Ainsi, chaque implanteur est libre d'implanter tout patient pour lequel il existe une indication chez qui cette condition est remplie. Les arythmies létales restent un événement rare dans ces populations et DANISH met en exergue le manque de données scientifiques concernant les différentes sous-populations selon les classes d'âge. Si les habitudes d'implantation selon les centres placent un seuil en termes d'âge classiquement à 80 ans, cette habitude ne repose sur aucune donnée scientifique. La limite d'âge au-delà de laquelle il n'est plus utile pour le patient de bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur implantable doit être déterminée grâce à des études internationales de qualité se basant sur une analyse de la population par classe d'âge. Le risque sur lequel nous devons nous baser pour les indications d'implantation en prévention primaire ne devra plus reposer sur un chiffre évalué ponctuellement mais devra prendre en compte l'âge du patient et le risque cumulé d'arythmie létale pour toute la durée de sa vie.

Conclusion générale

Les révolutions technologiques permettent chaque jour de nombreuses évolutions dans le monde médical et les améliorations apportées pour les patients implantés de défibrillateur sont parmi les défis de ces prochaines années. Si l'implantation d'un défibrillateur à l'heure actuelle semble banale dans le monde de la cardiologie, elle n'en reste pas moins un événement marquant pour le patient. L'un des paradoxes soulevés par les patients implantés concerne les thérapies. En effet, si la prise en charge du patient a pour but de lui éviter d'avoir à subir des thérapies, qu'elles soient appropriées ou non (via l'optimisation des thérapeutiques ou des techniques ablatives pour les thérapies appropriées ou encore via l'optimisation des réglages et la gestion de la fibrillation atriale pour les thérapies inappropriées), l'objectif d'un DAI est avant tout de sauver la vie du patient implanté. Ainsi, le dispositif est simplement là pour palier à l'échec des thérapies médicamenteuses ou ablatives. Tant que ces deux pans de la cardiologie ne sauront pas répondre de façon définitive aux problèmes soulevés par les arythmies ventriculaires létales, les patients continueront à être implantés de DAI et à subir ces thérapies. Ce constat d'échec n'est que temporaire, du moins l'espère-t-on face à des patients dont l'espérance de vie et la qualité de vie n'a cessé de s'améliorer depuis l'avènement de la cardiologie moderne.

Bibliographie

1. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N Engl J Med*. 13 déc 2012;367(24):2275- 83.
2. Clementy N, Pierre B, Lallemand B, Marie O, Lemoine E, Cosnay P, et al. Long-term follow-up on high-rate cut-off programming for implantable cardioverter defibrillators in primary prevention patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 1 juill 2012;14(7):968- 74.
3. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, et al. An Entirely Subcutaneous Implantable Cardioverter–Defibrillator. *N Engl J Med*. 1 juill 2010;363(1):36- 44.
4. Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The Subcutaneous Defibrillator: A Review of the Literature. *J Am Coll Cardiol*. 22 avr 2014;63(15):1473- 9.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 1 nov 2015;36(41):2793- 867.
6. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 27 août 2016;0(0):null.

VU

NANCY, le 09 septembre 2016

Le Président de Thèse
Médecine

Professeur Nicolas SADOUL

NANCY, le 12 septembre 2016

Pour le Doyen de la Faculté de

Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9228

NANCY, le 15 septembre 2016

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction

L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est recommandée en prévention primaire pour les patients présentant une cardiomyopathie dilatée avec altération de la fraction d'éjection. Le bénéfice à long terme n'est pas clairement établi. L'objectif de notre étude est d'évaluer sur le long terme la mortalité, les événements cardiovasculaires et leurs facteurs prédictifs de survenue de ces événements.

Méthodes

Tous les patients implantés d'un DAI en prévention primaire sans resynchronisation et suivi au CHU de Nancy entre janvier 2004 et janvier 2015 ont été inclus rétrospectivement. Le critère primaire était les intervalles de temps avant un choc électrique approprié et inapproprié. Le critère secondaire était un critère composite entre la mortalité de toute cause, l'ablation de tachycardie ventriculaire, la transplantation ou l'assistance cardiaque ou la resynchronisation cardiaque.

Résultats

Cent-sept patients ont été inclus et le suivi médian était de 45 mois. Quarante patients ont bénéficié d'au moins un choc approprié, 34 ont présenté des événements indésirables dont 26 ont subi au moins un choc inapproprié. La médiane des délais avant un traitement choc approprié était de 18,7 mois (écart interquartile [6,4-63,3]) et la médiane des délais avant un choc inapproprié était de 8,6 mois (écart interquartile [3,1-20,1]). Aucun facteur prédictif de traitement approprié n'a été identifié. La fibrillation atriale et la prise d'amiodarone sont prédictives de traitement inapproprié (OR 3.6 IC [1.4-9.0] $p=0,006$; OR 6.1 IC [1,0-36,0] $p=0,044$). Les traitements appropriés étaient prédictifs du critère composite (HR 2,874 IC [1,024-8,067] $p=0,045$) contrairement au diabète (HR 0,196 IC [0,044-0,862] $p=0,031$).

Conclusion

Au décours du suivi à long terme, les thérapies pour des arythmies ventriculaires sont classiques et associées avec une hausse de la mortalité. L'effet indésirable le plus fréquent est le traitement inapproprié et son facteur prédictif principal est la fibrillation atriale.

TITRE EN ANGLAIS

Defibrillator in non-ischemic cardiomyopathy implanted in primary prevention without CRT. A single center experience.

THÈSE : Médecine spécialisée – ANNÉE 2016

MOTS CLES : Cardiomyopathie dilatée – défibrillateur automatique implantable – prévention primaire – choc électrique interne – thérapie appropriée – thérapie inappropriée – mortalité.

INTITULÉ ET ADRESSE :
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
