



HAL
open science

**Impact de la prise en charge médicamenteuse de l' IC
systolique sur le risque rythmique chez les patients
implantés d'un DAI en prévention primaire :
l'expérience nancéienne.**

Hugo Bello

► **To cite this version:**

Hugo Bello. Impact de la prise en charge médicamenteuse de l' IC systolique sur le risque rythmique chez les patients implantés d'un DAI en prévention primaire : l'expérience nancéienne.. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298102

HAL Id: hal-03298102

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298102v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2020

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Hugo BELLO

Le 14 Octobre 2020

Impact de la prise en charge médicamenteuse de l'IC systolique sur le risque rythmique chez les patients implantés d'un DAI en prévention primaire : l'expérience nancéienne.

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL	Président du Jury
Monsieur le Professeur Nicolas GIRERD	Juge
Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND	Juge
Monsieur le Docteur Arnaud OLIVIER	Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Hugues BLANGY	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

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

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

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

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

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

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (*Psychiatrie d’adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

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

À notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Cardiologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre travail de thèse.

Nous vous remercions également pour votre soutien et votre disponibilité, ainsi que de la grande richesse de votre enseignement au cours de nos années de faculté et de notre internat.

Recevez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre plus profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Nicolas GIRERD

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Thérapeutique

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez donné l'opportunité d'améliorer nos pratiques en nous familiarisant avec le domaine de la recherche clinique et des statistiques.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration, de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Edoardo CAMEZIND

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Cardiologie

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres du jury de notre thèse.

Nous avons eu l'honneur de bénéficier de votre enseignement et votre expérience.

Recevez ici l'expression de notre plus profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Hugues BLANGY

Praticien Hospitalier en Cardiologie

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger cette thèse.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de mettre vos connaissances sur les défibrillateurs implantables au profit du jugement de ce travail.

Veillez trouver l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Arnaud OLIVIER

Praticien Hospitalier en Cardiologie

Nous vous remercions sincèrement et chaleureusement de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger cette thèse.

Nous vous remercions également de votre soutien précieux tout au long de notre internat et votre enseignement qui nous guidera pendant encore de longues années.

Nous vous admirons pour votre professionnalisme, votre grande gentillesse, votre disponibilité ainsi que votre attitude positive.

Recevez l'expression de notre plus sincère amitié.

À nos maîtres

Monsieur le Professeur Yves JULLIERE, Monsieur le Professeur DE CHILLOU, Monsieur le Professeur POPOVIC et aux docteurs du CHRU de NANCY : SELLAL, MAGNIN-POULL, HUTTIN, SELTON-SUTY, METZDORF, FILLIPETTI, FREYSZ.

À mes chefs de cardiologie à NANCY : Arnaud, Pierre-Ad, Fabien, Laura, Mathieu et Nefissa.

À mes chefs et futurs collègues du CHR de METZ : Dr KHALIFE et Dr BOURSIER, Aude, Selin, Mathieu, Marc, Hugo, Maxime W., Maxime B., Julien BERTRAND, Julien BAYARD, Marwan, Mathieu VALLA.

À toute l'équipe de cardiologie du CH de VERDUN : Dr WAGNER qui a été la première à m'enseigner la cardiologie et Djalila avec qui j'ai parfait mes compétences en échographie, mais aussi le reste de l'équipe médicale et paramédicale avec qui j'aurais le plaisir de travailler à nouveau.

À mes chefs en Réanimation polyvalente au CHR de Mercy et ce stage très particulier, mais enrichissant pendant la crise sanitaire : Sébastien, Damien, Cyril, Pascal, Guillaume, Jessica, Rostane, Serge, FX, Nouchan, Boris, Yoann, Béatrice et Aubin. Vous avez montré ce que la réanimation a de mieux et ce sera avec grand plaisir de pouvoir travailler à nouveau avec vous dans l'avenir.

Aux médecins et à l'équipe de Thionville : Dr ALDAOUD, Dr PREISS, MAHMOUD et l'équipe paramédicale de l'USIC, du 42 et 43a. Ce stage m'aura permis de m'autonomiser pour la suite et a permis la formation des « 3 mousquetaires ».

À mes parents, qui m'ont soutenu en toute occasion malgré leur étonnement certain quant à ma décision de m'engager dans de longues études médicales. C'est grâce à votre éducation et votre dévouement que j'ai pu en arriver là aujourd'hui. Je vous aime.

À mes sœurs, Pauline, Anaïs et Camille, avec qui je veux partager ce moment aujourd'hui. Vous êtes ma famille, merci pour tout. Spéciale dédicace aux plus jeunes : Lilou, Rose, mais aussi Laya et Jack !

À ma grand-mère, championne du tarot !

À Isabelle, qui a été et reste toujours mon plus gros soutien. Ces années avec toi ont permis de me rendre heureux. C'est un bonheur pour moi de construire le restant de ma vie à tes côtés. Nous avons beaucoup de projets à réaliser. Je t'aime mon cœur (je vais quand même citer Misha et Lili pour ne pas me faire disputer).

À mes potes de promos : en tête de file Charles et Lionel avec qui nous avons formé pendant de longs mois les fameux « trois mousquetaires » et qui comptent avec Ugo, parmi mes amis les plus chers. À Killian, Benjamin et Guillaume qui complètent cette super promo et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de bons moments.

À mes fofous de Verdun : le Victor, le Sauvage, Raphaëlle, Tancrède et Maeva, Gobi, Laure, Anne-Laure, Lucie qui m'ont offert 6 mois de pure folie. Spéciale dédicace à feu la porte pour ceux qui comprendront. À mes autres potos de Verdun 2^e fournée : Antoine, Olivier, Marion, Valentin, Bichette sans qui je n'aurais jamais pu réaliser mon rêve de devenir cracheur de feu !

À mes co-internes thionvillois : Pol, Lucie C., Lucie S., Marion, Diane, Gabriel, Alexandre et j'en passe avec qui nous avons rentabilisé jusqu'à son dernier souffle le Jacuzzi.

À mon ex-coloc et devenu ami Joseph, avec qui nous avons organisé des soirées inoubliables, tout comme le ménage du lendemain. Plein de bonheur avec Mathilde et on passe vous voir bientôt promis !

Mention spéciale à mes petits réanimateurs covidien : Fiona, le Belveyre, Dr Poisson, Soclette, la Soph, la Maaadooo, Miary, Clothilde, le Klucz. J'ai passé 7 mois complètement fous avec vous malgré tout ce beau bordel. La Belle âme, comme on dit, s'est bien éclatée entre aires d'autoroute, projets de clip, « DD », chaussette de Noël au fromage et plus si affinités.

Aux autres internes de cardiologie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, mais aussi de sympathiser au cours de mon internat : Julien, Jordan, Jérôme, Joseph, Molho, Bizot, Antoine, Moshin, Duc, Florian, Hugo, Régis, Lucas, Chloé, Mégane, Gauthier, mais aussi les non-cardiologues Quentin, Romain et Tessy.

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 MATIERES

ABREVIATIONS	20
GENERALITES ET PRESENTATION DU SUJET	22
1. Insuffisance cardiaque : généralités	22
1.1. Définition générale	22
1.2. Épidémiologie.....	22
1.3. Classifications des IC.....	23
1.3.1. Selon la FEVG	23
1.3.2. Selon la sévérité	24
1.3.3. Selon la situation de survenue des symptômes.....	24
2. L'insuffisance cardiaque systolique (HFrEF).....	25
2.1. Conséquence physiologique de la FEVG basse	25
2.2. Étiologies.....	28
2.3. Le diagnostic.....	28
2.4. Les traitements.....	31
2.4.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	31
2.4.2. Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA 2)	32
2.4.3. Les bêtabloquants (BB-)	32
2.4.4. Les antialdostérones (MRA)	32
2.4.5. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI).....	33
2.4.6. Digitaliques	34
2.4.7. L'ivabradine.....	34
2.4.8. Diurétiques de l'anse	34
2.4.9. Les traitements non médicamenteux	34
3. La prévention de la mort subite.....	38
3.1. Rappels sur les troubles du rythme ventriculaire.....	38
3.1.1. Tachycardie ventriculaire	38
3.1.2. La fibrillation ventriculaire	39
3.2. Généralités sur la mort subite cardiaque.....	39
3.3. Le risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque	40
3.4. Prévention et prise en charge de la mort subite	40

4. Le Défibrillateur automatique implantable (DAI)	42
4.1. Indications	42
4.1.1. Prévention primaire	42
4.1.2. Prévention secondaire	42
4.2. Le dispositif	43
4.2.1. Fonctions du DAI	44
4.2.2. Complications	45
4.3. Preuves scientifiques du DAI dans l'HFReF	46
4.3.1. Dans la cardiopathie ischémique	46
4.3.2. Dans la CMD non ischémique	47
4.3.3. Les limites des études d'efficacité	48
5. CONCLUSION PRELIMINAIRE ET QUESTIONS EN SUSPENS	50
ARTICLE	51
Abstract	52
Introduction	53
Method	55
Results	58
Discussion	61
Conclusion	66
Figure And Legend	67
References	74
Supplementary Appendix	80
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	83
CONCLUSION GENERALE	93
BIBLIOGRAPHIE	94

ABREVIATIONS

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

ARA 2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

ARNI : Inhibiteurs des Récepteurs de l'Angiotensine et de la Néprilysine

ATP ou SAT : Stimulation Anti-tachycardique

BB- : Béta-bloquants

CEI : Choc Electrique Interne

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CMI : Cardiomyopathie Ischémique

CRT : Thérapie de Resynchronisation Cardiaque

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echocardiographie transthoracique

FA : Fibrillation Auriculaire

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FV : Fibrillation Ventriculaire

HFrEF : Insuffisance cardiaque à FEVG réduite ou IC systolique

IC : Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

MRA : Antialdostérones

MS : Mort Subite

NYHA : Classification de la New York Heart Association

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

TSV : Tachycardie Supra-Ventriculaire

TV : Tachycardie Ventriculaire

VES : Volume d'Ejection Systolique

GENERALITES ET PRESENTATION DU SUJET

1. Insuffisance cardiaque : généralités

1.1. Définition générale

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie par une incapacité du muscle cardiaque à maintenir, que ce soit au repos ou à l'effort, dans des conditions normales, un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes. Elle a pour conséquence une inadéquation de charge qui est conjointe à l'activation de mécanismes neuro-hormonaux compensatoires.

C'est un syndrome clinique complexe caractérisé par des symptômes tels qu'une dyspnée ou des œdèmes le plus souvent déclives, éventuellement accompagnés de signes cliniques, causés par une anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque à l'origine d'une diminution du débit cardiaque et une élévation de la pression intracardiaque au repos ou à l'effort¹.

Cette définition suggère que le terme d'insuffisance cardiaque ne concerne que les patients symptomatiques. Ils peuvent présenter une atteinte structurelle de la fonction systolique ou diastolique asymptomatique, pouvant être diagnostiquée à un stade précurseur, avant la survenue d'une insuffisance cardiaque proprement dite.

Les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie ont identifié 3 entités distinctes en ce qui concerne la physiopathologie, le traitement, voire le pronostic : l'insuffisance cardiaque systolique (FEVG <40 %), l'insuffisance cardiaque à FEVG modérément altérée (FEVG entre 40 et 50 %) et l'insuffisance cardiaque diastolique ou à fonction systolique préservée (FEVG>50 %) ¹.

1.2. Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque chronique représenterait 1 à 2 % de la population ². Ce chiffre s'élève à > 10 % après 70 ans.

En France, elle est responsable de plus de 70 000 décès chaque année et l'on ne décompte pas moins de 160 000 hospitalisations par an ³.

Historiquement, la mortalité à 5 ans liée à l'IC était élevée, de l'ordre de 60 à 70 %. L'évolutivité des traitements et des prises en charge a permis une amélioration du pronostic des patients.

1.3. Classifications des IC

1.3.1. Selon la FEVG

Selon les dernières recommandations européennes, l'insuffisance cardiaque se divise en 3 catégories :

- L'insuffisance cardiaque à fonction systolique réduite ou HFrEF (anciennement insuffisance cardiaque systolique), définie par une FEVG échographique <40 % associée à des signes cliniques et symptômes d'IC.
- L'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée ou HFpEF (anciennement insuffisance cardiaque diastolique), définie par une FEVG échographique ≥ 50 % AVEC anomalie cardiaque structurelle ou dysfonction diastolique associée à des signes ou symptômes d'IC ET une augmentation du BNP/NT-proBNP.
- L'insuffisance cardiaque à fonction systolique modérément réduite ou « mid range » (HFmrEF), définie plus récemment par une FEVG échographique comprise entre 40 et 49 % et répondant aux mêmes critères que l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.
- La dysfonction ventriculaire gauche systolique asymptomatique correspondant à une réduction échographique de la fraction d'éjection VG sans symptôme ou signe clinique.

Tableau 1 : Définition de l'IC selon la FEVG (adapté des recommandations ESC 20161).

^a BNP > 35 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL

Type d'IC		à FE diminuée	à FE « <i>mid range</i> »	à FE préservée
Critères	1	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes	Symptômes ± signes
	2	FEVG <40 %	FEVG 40-49 %	FEVG ≥ 50 %
	3		↑ peptide natriurétique ^a Au moins 1 critère additionnel : a. anomalie cardiaque structurelle b. US : dysfonct. diastolique	↑ peptide natriurétique ^a Au moins 1 crit. additionnel : c. anomalie cardiaque structurelle d. US : dysfonct. diastolique

L'épidémiologie, le pronostic, mais surtout les prises en charge diffèrent entre ces 3 entités. Actuellement, seule la prise en charge de l'HF_rEF est bien codifiée, ce qui a permis une diminution de la morbi-mortalité.

1.3.2. Selon la sévérité

La sévérité des signes fonctionnels de l'IC est illustrée par la classification de la *New York Heart Association* (NYHA)⁴ depuis presque 100 ans :

- Classe I : Pathologie cardiaque chronique connue, mais il n'existe aucune limitation concernant les activités normales pour l'âge du patient.
- Classe II : Limitation d'activité légère à modérée. La dyspnée ne survient pas au repos, mais survient lors d'activités normales pour l'âge du patient.
- Classe III : Limitation importante des activités du patient. La dyspnée ne survient pas au repos, mais pour toute activité.
- Classe IV : La dyspnée survient même au repos.

1.3.3. Selon la situation de survenue des symptômes

- L'insuffisance cardiaque aiguë désigne la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque de novo (secondaire à un infarctus du myocarde, une insuffisance mitrale aiguë sur rupture de cordage...) ou une situation de décompensation caractérisée par des signes congestifs plus ou moins associés à des signes d'hypoperfusion et nécessitant une attention médicale rapide.
- L'insuffisance cardiaque chronique désigne une situation stable où le patient peut être symptomatique ou non (dyspnée d'effort).

2. L'insuffisance cardiaque systolique (HFrEF)

2.1. Conséquence physiologique de la FEVG basse

Le volume d'éjection systolique (VES) dépend de 3 paramètres :

- La **précharge**, représentée par le volume télédiastolique du ventricule gauche au moment du remplissage. Lorsque celle-ci augmente et que les fibres myocardiques sont étirées, la force de contraction de ces mêmes fibres augmente en systole (Loi de FRANK-STARLING).
- La **postcharge** ou obstacle à l'éjection ventriculaire : elle dépend des résistances artérielles systémiques quand il s'agit du ventricule gauche ou des résistances/pressions pulmonaires lorsqu'il s'agit du ventricule droit.
- L'**inotropisme** ou contractibilité myocardique, dépendant du système β -adrénergique, représente la force de contraction du muscle cardiaque indépendamment de ses conditions de charge définies plus haut.

Le **débit cardiaque** correspond au volume sanguin éjecté par un ventricule par unité de temps. Il est défini par le produit du VES par la fréquence cardiaque (FC).

Altération de la fonction systolique dans l'IC :

Elle reflète une diminution de la force de contraction du muscle myocardique causée par une atteinte directe des myocytes, primitive (CMD) ou acquise (IDM, toxique, myocardite). Le VES est donc diminué indépendamment des conditions de charge. Il en est de même pour la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et le débit cardiaque. L'insuffisance cardiaque congestive est la résultante d'une augmentation des pressions de remplissage.

Altération associée de la fonction diastolique :

Elle est définie par une mauvaise compliance des fibres myocardiques lors de la diastole, gênant le remplissage ventriculaire. Elle participe à l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche et donc aux mécanismes congestifs.

Mécanismes adaptatifs :

L'HFReF va entraîner l'activation de mécanismes adaptatifs intrinsèques et extrinsèques dans le fonctionnement du muscle cardiaque lui-même et au niveau périphérique pour permettre de maintenir une oxygénation suffisante des tissus.

Les mécanismes compensateurs intrinsèques sont : une augmentation de la fréquence cardiaque dépendante des catécholamines, altérant à long terme le remplissage ventriculaire ; une dilatation ventriculaire gauche pour augmenter la précharge et le VES. Dans un second temps, cette dilatation va provoquer une altération de la force de contraction myocardique par déconnexion des ponts d'actine-myosine.

Au niveau périphérique, la compensation est représentée par les systèmes neuro-hormonaux :

- Le **système adrénergique** permet une augmentation de la FC et de l'inotropisme par l'intermédiaire des récepteurs β -adrénergiques. Il entraîne également une vasoconstriction périphérique, permettant une redistribution du flux sanguin vers le cerveau et le système coronaire. À long terme, les catécholamines ont un effet toxique direct sur les myocytes et il existe une « down-régulation » de leurs effets positifs épuisables. La vasoconstriction périphérique, en augmentant la postcharge, entraîne une diminution du VES. Enfin, les catécholamines stimulent le SRAA.
- Le **système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)** : la rénine, dont la synthèse est stimulée par la baisse de la perfusion rénale et la stimulation sympathique, clive l'angiotensinogène formant l'angiotensine I qui est une enzyme inactive. Cette dernière est transformée en angiotensine II, par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion, qui en plus d'être une puissante protéine vasoconstrictrice, va stimuler la sécrétion d'aldostérone. Cette dernière augmente le retour veineux, donc la précharge, en provoquant une rétention hydrosodée. L'augmentation de la volémie va être responsable d'une majoration des pressions de remplissage et des signes congestifs. L'aldostérone entraîne également une fibrose du muscle myocardique, à potentiel arythmogène.

- Le **système arginine-vasopressine-endothéline** : la vasopressine, relarguée excessivement dans l'IC, provoque une réabsorption d'eau et une vasoconstriction accrue. Elle stimule la sécrétion d'endothéline qui est un puissant vasoconstricteur au niveau artériel.
- Le **système des peptides natriurétiques** : les peptides natriurétiques de type A (ANP) et B (BNP) sont produits directement par le cœur en cas d'IC. Ils ont un effet vasodilatateur, natriurétique, trophique et métabolique par la lipolyse. Leur sécrétion est donc majorée en cas d'IC ; malgré un taux circulant élevé, leur effet est insuffisant pour juguler la rétention hydrosodée ou la vasoconstriction accrue.

Les autres systèmes sont représentés par la bradykinine, expliquant en partie l'effet vasodilatateur des IEC et l'adrénomédulline, autre molécule vasodilatatrice encore peu étudiée.

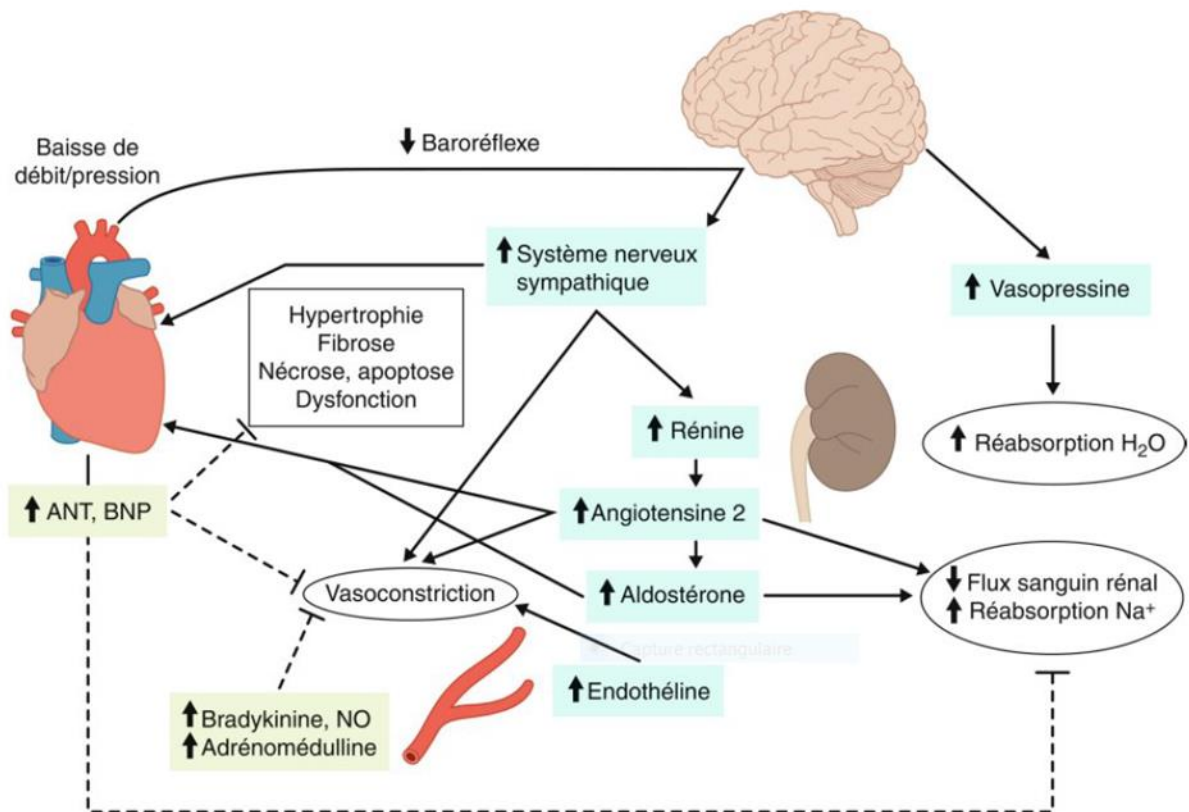


Figure 1 : Schématisation de l'activation neuro-hormonale dans l'insuffisance cardiaque (Précis de cardiologie et maladies vasculaires)

2.2. Étiologies

La cardiopathie ischémique reste la première cause d'IC en France et dans le monde⁵. Elle peut être secondaire à un infarctus du myocarde avec séquelle dans la majorité des cas. Elle peut également correspondre à un état de sidération du muscle myocardique lié à des lésions coronaires sténosantes sans rupture aiguë de plaque ou à une atteinte de la microcirculation coronaire.

Les cardiomyopathies dilatées (CMD), qu'elles soient familiales (dans 20 à 35 % des cas), cryptogéniques, toxiques, infiltratives, carentielles⁶ ou secondaires à une arythmie supra-ventriculaire, représentent la 2^e cause d'IC.

2.3. Le diagnostic

Le diagnostic d'HF_rEF repose sur l'association de symptômes et de signes cliniques, ainsi que de la mise en évidence d'une altération de la FEVG en échographie transthoracique (ETT).

Démarche diagnostique lors du premier entretien en médecine de ville :

Les symptômes sont le plus souvent non spécifiques ne permettant que rarement de différencier IC d'une autre étiologie notamment respiratoire. Ils comprennent pour les plus typiques d'entre eux la dyspnée dont la gravité est estimée par la classe NYHA et l'orthopnée correspondant à la dyspnée en position allongée à plat. D'autres symptômes moins spécifiques peuvent être retrouvés tels que la toux nocturne, une respiration sifflante, des troubles digestifs, une dépression, une confusion chez les personnes âgées.

Les signes cliniques comprennent les œdèmes périphériques, la turgescence jugulaire, le reflux hépatojugulaire, l'apparition d'un troisième bruit du cœur à l'auscultation ou bruit de galop.

L'électrocardiogramme (ECG) est un examen peu spécifique, mais oriente le diagnostic d'IC en cas d'anormalité⁷⁻⁹. Il a un intérêt étiologique puisqu'il permet de mettre en évidence des signes en rapport avec la cardiopathie initiale telle qu'une séquelle d'infarctus dans ou plusieurs territoires coronaires. Il permet également de rechercher un bloc de branche gauche, reflet de la désynchronisation interventriculaire et qui, selon sa largeur, peut orienter le traitement. C'est également

un élément fondamental dans la détection des troubles du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire, fréquents dans l'HF_rEF. Sa normalité rend le diagnostic d'IC peu probable (sensibilité de 89 %) ¹⁰.

Chez les patients présentant des symptômes ou signes cliniques compatibles avec un tableau d'IC, le nouvel algorithme de la société européenne de cardiologie suggère la réalisation d'un dosage des peptides natriurétiques (BNP dont le seuil est à 35 pg/mL ou NT-proBNP dont le seuil est à 125 pg/mL) avant orientation vers un cardiologue pour réalisation d'une échocardiographie. En pratique clinique quotidienne, ces examens biologiques ne sont pas réalisés en routine et une ETT est réalisée s'il existe une suspicion clinique d'IC.

Le BNP ou du NT-proBNP a une valeur prédictive négative élevée en cas d'IC (entre 0,94 et 0,98), mais sa valeur prédictive positive est plus faible (entre 0,44 et 0,57), ce qui explique leur utilisation pour exclure le diagnostic d'IC en cas de symptômes/signes et non pour le confirmer ^{11,12}. Le taux de peptides natriurétiques à la sortie d'une hospitalisation pour IC est un marqueur majeur du pronostic dans les premiers mois après le retour à domicile ¹³.

L'échocardiographie reste la pierre angulaire dans le diagnostic d'IC. Elle permet l'évaluation des fonctions systolique et diastolique, de mesurer l'épaisseur et le volume des cavités cardiaques, de mettre en évidence des anomalies valvulaires ou une hypertension pulmonaire. La mesure de la FEVG ne doit pas être juste qualitative (FEVG conservée ou non), et doit s'appuyer au minimum sur la méthode du Simpson Biplan en 2D, ou mieux, s'aider de l'échographie 3D et des mesures automatiques ou semi-automatiques ¹⁴. Cet examen permet d'orienter et d'évaluer le traitement médicamenteux et électrique.

Un bilan biologique standard est recommandé à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique : CPK, bilan rénal avec ionogramme sanguin, numération formule sanguine, bilan hépatique complet, protéinurie des 24 h, ferritine et fer sérique, calcémie, BNP/NT-proBNP, phosphore et calcium sérique, bilan thyroïdien, glycémie veineuse et HBA1c.

Une coronarographie doit être envisagée s'il est découvert une altération de la FEVG dont l'étiologie première reste la cardiopathie ischémique. L'examen angiographique est d'ailleurs recommandé dans ce cas chez les patients de plus de 35 ans ou ceux

moins âgés présentant des facteurs de risque cardiovasculaire personnels ou familiaux¹⁵. Pour les sujets les plus jeunes, un coroscanner ou une IRM cardiaque peuvent se discuter en première intention, car moins invasifs.

D'autres examens de seconde ligne peuvent être réalisés en fonction de l'étiologie suspectée¹⁶ :

L'IRM myocardique est un outil performant pour l'étude fonctionnelle et anatomique du cœur. Elle est considérée comme l'examen de référence dans l'estimation précise de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ET droite, dans la mesure des volumes cavitaires et dans l'analyse du muscle myocardique¹⁷. L'IRM est un examen reproductible et très utile dans l'évaluation des patients avec une IC, notamment en cas de mauvaise échogénicité. Cet examen permet en outre une étude plus rigoureuse des troubles de la cinétique segmentaire et du rehaussement tissulaire orientant le diagnostic étiologique de la cardiopathie (CMD, ischemique, myocardite ...). Il permet également une détection précise des thrombus intracavitaires. L'étude tissulaire myocardique est performante dans la détection des plages de fibrose, qui sont potentiellement des substrats arythmogènes à l'origine de troubles du rythme ventriculaire graves pouvant aller jusqu'à la mort subite.

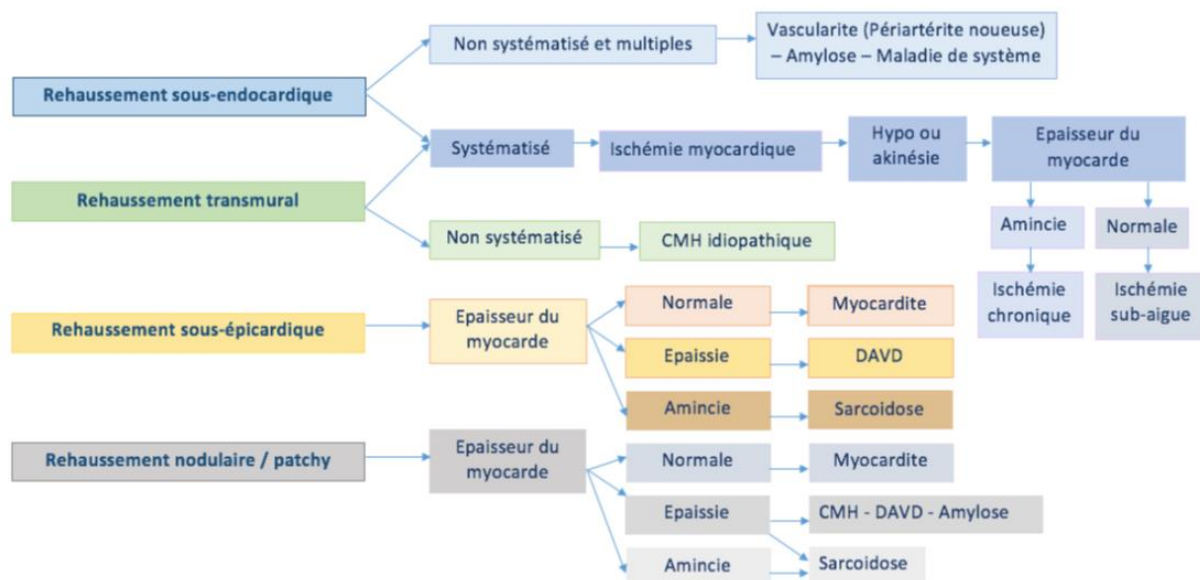


Figure 2 : Caractéristiques du rehaussement tardif à l'IRM cardiaque selon l'étiologie de la cardiopathie et orientation diagnostique.

Malheureusement, l'IRM reste un examen peu accessible et coûteux, dont les contre-indications, parmi lesquelles la claustrophobie et les implants métalliques, ne permettent pas son utilisation en première intention. D'après les dernières données de l'ESC 2016¹, sa réalisation est recommandée en seconde intention dans l'IC, chez les patients peu échogènes, en cas de discordance entre plusieurs opérateurs/techniques et si des mesures de référence sont nécessaires, notamment pour discuter l'implantation d'un DAI en prévention primaire.

La biopsie myocardique¹⁸ et les recherches génétiques^{15,19} peuvent s'envisager dans le cas plus particulier des cardiomyopathies.

2.4. Les traitements

Historiquement, la prise en charge de l'HFReF se basait sur des molécules anciennes : le furosémide et la digoxine. Depuis 30 ans, elle a considérablement évolué, guidée par de nombreuses études solides randomisées. La pierre angulaire du traitement repose actuellement sur la trithérapie IEC-bétabloquants-anti-aldostérones.

2.4.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Le SRAA joue un rôle prépondérant dans la genèse de l'IC. De nombreuses études randomisées²⁰⁻²³ ont montré que l'administration d'un IEC, en bloquant ce système, permettait une diminution de la mortalité et de la morbidité dans l'IC. Les IEC sont donc recommandés dans le traitement de l'HFReF, à tous les stades, même chez les patients asymptomatiques²⁴, aux doses maximales tolérées (après augmentation progressive des posologies).

Les principaux effets secondaires de ces molécules sont l'hypotension artérielle et la dégradation de la fonction rénale. Il existe également un risque faible d'angioœdème bradykinique qui doit faire contre-indiquer la classe thérapeutique. Une toux chronique peut être fréquente.

2.4.2. Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA 2)

Ils bloquent sélectivement le récepteur de type 1 de l'angiotensine II. Leur profil de tolérance est meilleur que celui des IEC, car ils n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine. Cependant, mis à part le candesartan, ils n'ont pas montré de diminution de la mortalité. Ils sont recommandés en alternative aux IEC en cas d'intolérance à ces derniers²⁵. L'association IEC et ARA 2 ne doit pas être envisagée, en l'absence de bénéfice sur la mortalité, avec un risque accru d'effets indésirables.

2.4.3. Les bêtabloquants (BB-)

Historiquement, les BB- n'étaient pas utilisés dans l'arsenal thérapeutique de l'IC et étaient même contre-indiqués. Depuis, ils ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses études randomisées²⁶⁻²⁹. Ils permettent une réduction de mortalité de l'ordre 35 % en association avec les IEC. Les bêtabloquants permettent une amélioration de la FEVG de l'ordre de 25-30 % et diminuent le risque de mort subite.

Il est actuellement recommandé d'introduire les bêtabloquants à faible dose chez les patients porteurs d'une IC avec FEVG <40 % en phase stable, c'est-à-dire non décompensée, avant une augmentation progressive des posologies jusqu'à la dose maximale tolérée. Leur intérêt est renforcé chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale ou les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, même au stade asymptomatique³⁰. Il n'est plus recommandé de stopper le traitement bêtabloquant en cas de décompensation cardiaque aiguë en l'absence de choc³¹.

2.4.4. Les antialdostérones (MRA)

Les antagonistes de l'aldostérone n'ont pris une place centrale dans le traitement de l'IC que récemment, puisque leur utilisation n'est recommandée que depuis les recommandations de 2012 de l'ESC³².

Les antialdostérones sont recommandés, en association avec les IEC et BB-, chez les patients qui présentent une IC symptomatique avec FEVG < 35 % persistante. Ils ont prouvé dans cette indication un bénéfice sur la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire et le nombre d'hospitalisations à travers 3 grandes

études : RALES³³ pour la spironolactone, EPHESUS³⁴ et EMPHASIS-HF³⁵ pour l'éplérénone.

Dans la cardiopathie ischémique, l'éplérénone apparaît en première intention dans l'arsenal thérapeutique en cas de FEVG < 40 % après un infarctus du myocarde récent³⁴.

Les effets indésirables les plus fréquents, à savoir l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, nécessitent une surveillance systématique des chiffres de la créatinine et du potassium dans le suivi de ces patients.

2.4.5. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI)

Il s'agit d'une molécule nouvellement apparue en 2016, associant un ARA2 et un inhibiteur de la néprilysine, permettant une diminution de la dégradation des peptides natriurétiques et de la bradykinine. Il en résulte des effets diurétique, natriurétique, relaxant myocardique et anti-remodelage.

L'étude PARADIGM-HF^{36,37} a permis de mettre en avant cette molécule en la comparant à un IEC chez des patients présentant une IC symptomatique avec FEVG < 40 %. Elle a montré une diminution de la mortalité cardiovasculaire de 20 % et une réduction des hospitalisations liées à l'IC de 21 %.

L'association sacubitril/valsartan est donc recommandée en remplacement des IEC, après 36 h d'arrêt de ces derniers (risque d'angioœdème bradykinique par accumulation temporaire des 2 produits), chez les patients toujours symptomatiques malgré un traitement médicamenteux optimal. La période de wash-out n'est pas nécessaire chez les patients déjà sous ARA2.

À noter que le BNP n'est pas un marqueur approprié pour le suivi de ces patients (blocage de la dégradation des peptides natriurétiques par la molécule) chez qui il est recommandé de suivre le taux de NT-proBNP, non éliminé par voie enzymatique.

De plus, le sacubitril/valsartan pourrait avoir un effet antiarythmique propre et diminuer l'incidence des troubles du rythme ventriculaire. En effet, une étude récente publiée en 2012, a montré une diminution du nombre de TV (soutenues et non

soutenues) et du nombre de thérapies appropriées après introduction d'un ARNI en comparaison d'un traitement par IEC/ARA2 chez les mêmes patients³⁸.

2.4.6. Digitaliques

Plus ancien et pendant longtemps seul traitement de l'IC utilisé pour ses propriétés bradycardisantes et supposées inotropes positives, les digitaliques ont quasiment disparu de l'arsenal thérapeutique, même en cas de FA. Des études suggéreraient un taux de mortalité et d'hospitalisations accru en cas d'utilisation de cette molécule dans l'IC chez les patients en FA^{39,40}. Elle peut cependant être envisagée chez des patients en rythme sinusal, en traitement d'appoint, si les thérapeutiques standards demeurent insuffisantes et réduirait dans cette indication le taux d'hospitalisation pour IC⁴¹.

2.4.7. L'ivabradine

L'ivabradine est un inhibiteur des canaux If au niveau du nœud sinusal qui permet une réduction exclusive de la fréquence cardiaque. L'indication de ce traitement concerne les patients en rythme sinusal seulement et chez qui les BB- ne permettent pas une baisse de la FC de repos en deçà de 70 bpm ou en cas d'intolérance à ces derniers^{42,43}. Dans ces conditions, cette molécule, associée aux traitements de référence, permettrait une diminution de la mortalité cardiovasculaire.

2.4.8. Diurétiques de l'anse

Autre fois pierre angulaire du traitement de l'IC, les diurétiques conservent aujourd'hui leur intérêt uniquement lors des poussées aiguës. Leur utilisation en l'absence de congestion amplifie les mécanismes de tolérance, augmente le risque d'insuffisance rénale et stimule l'action du SRAA.

2.4.9. Les traitements non médicamenteux

2.4.9.1. La resynchronisation cardiaque

L'implantation d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur triple chambre permet une stimulation biventriculaire visant à corriger un défaut de synchronisation de la dépolarisation ventriculaire.

Son efficacité repose sur 3 principales études : COMPANION⁴⁴, CARE-HF⁴⁵ et MADIT-CRT⁴⁶.

L'indication de resynchronisation cardiaque est formelle (Classe 1A) chez les patients présentant une symptomatologie dyspnéique NYHA II ou III, avec FEVG \leq 35 % et un bloc de branche gauche (BBG) avec QRS >150 ms. Elle est également recommandée dans les mêmes conditions en cas de QRS > 130 ms avec BBG (IB). Elle peut être envisagée si les QRS sont supérieurs à 150 ms avec bloc de branche droit (IIA). Les nouvelles recommandations européennes contre-indiquent la resynchronisation en cas de QRS < 130 ms. Le choix entre CRT-D et CRT-P se fera en fonction des indications d'implantation d'un DAI en prévention primaire ou secondaire.

La resynchronisation permet d'améliorer la FEVG, la classe NYHA, la qualité de vie des patients et diminue le risque d'hospitalisation et la mortalité. On estime à 30 % le taux de non répondeurs, d'origine multifactorielle, d'où l'importance d'un bon respect des nouvelles recommandations⁴⁷.

2.4.9.2. Assistance

L'assistance ventriculaire gauche s'envisage chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avancée malgré un traitement médical optimal.

Les dispositifs d'assistance ventriculaire (DAV) peuvent être envisagés dans l'attente d'une transplantation cardiaque (Bridge to transplantation, BTT), dans l'attente d'une récupération dans certaines pathologies fulminantes, mais réversibles (Bridge to recovery, BTR) ou pour optimiser la fonction ventriculaire gauche et rendre un candidat éligible à la greffe alors qu'il ne l'était pas auparavant (Bridge to candidacy, BTC).

2.4.9.3. Greffe cardiaque

Par soucis déontologique, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude contrôlée randomisée ayant évalué la transplantation cardiaque. C'est par consensus, qu'il est établi qu'elle augmente considérablement la survie et la qualité de vie des patients^{48,49}. L'obstacle majeur reste la pénurie de donneurs, et dans une moindre mesure la gestion des complications, notamment liées au traitement immunosuppresseur.

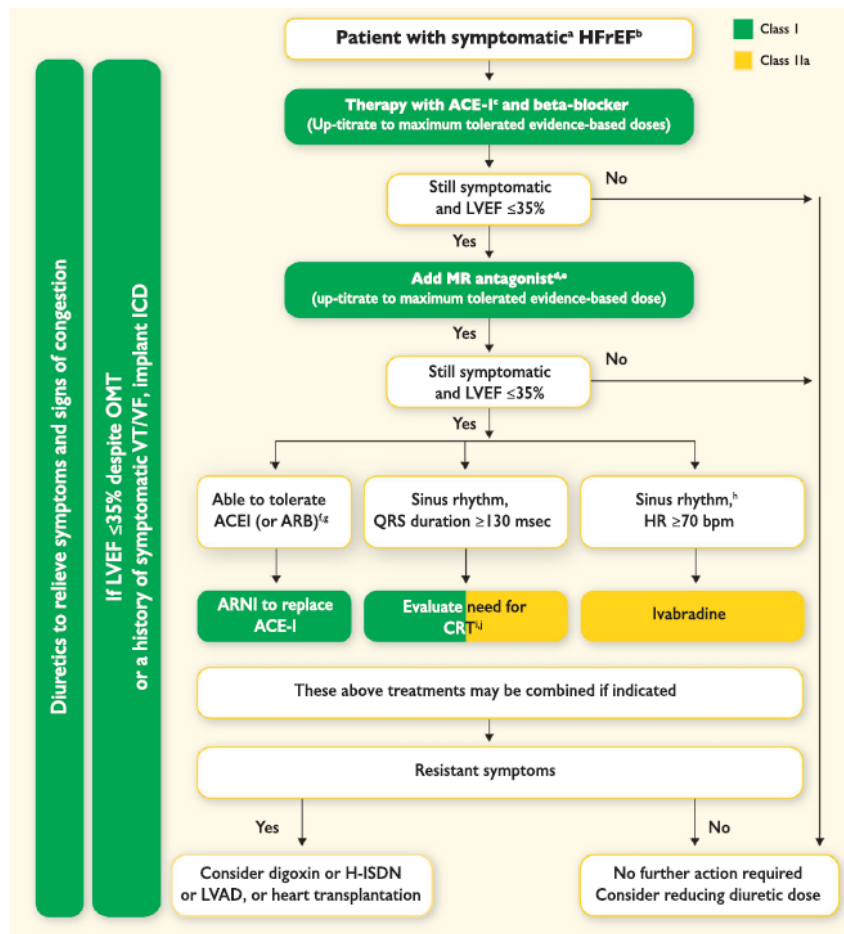


Figure 3 : Stratégie thérapeutique dans l'IC à FEVG réduite (HFrEF)

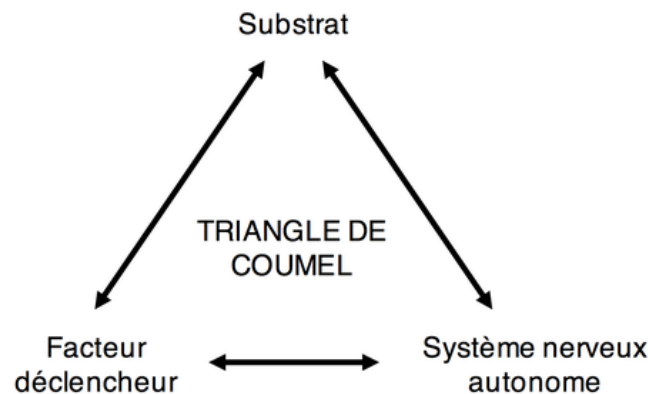
Tableau 2 : Doses recommandés des principales molécules utilisées dans l'HFREF en fonction des études randomisées (ESC 2016¹)

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)			
ACE-I			ARBs		
Captopril ^a	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>	Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10–20 <i>b.i.d.</i>	Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>	Losartan ^{b,c}	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>	MRAs		
Trandolapril ^a	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>	Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Beta-blockers			Spironolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>	ARNI		
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> ^d	Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>	If-channel blocker		
Nebivolol ^e	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>	Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

3. La prévention de la mort subite

3.1. Rappels sur les troubles du rythme ventriculaire

Les mécanismes impliqués dans la genèse des troubles du rythme ont été décrits par Philippe Coumel dans son célèbre triangle :



Dans l'IC, le substrat est majoritairement lié aux zones de fibroses/cicatrices intra-ventriculaire gauche. Le système nerveux autonome est impliqué à travers le système sympathique. Enfin, les facteurs déclenchants peuvent être multiples ; les principaux étant l'ischémie, l'hypoxie, le stress pariétal et les troubles ioniques.

Les 2 principales arythmies compliquant la dysfonction ventriculaire gauche sont les tachycardies ventriculaires (TV) et les fibrillations ventriculaires (FV).

3.1.1. Tachycardie ventriculaire

La TV est une arythmie cardiaque régulière générée par un processus électrophysiologique anormal, prenant son origine dans une région myocardique située en dessous de la bifurcation du faisceau de His. Elle est constituée d'au moins trois battements, à une fréquence supérieure à 100/min. On parle de TV soutenue si elle dure plus de 30 secondes ou si elle requiert une cardioversion en raison d'une mauvaise tolérance, quelle que soit sa durée⁵⁰.

Elle peut survenir sur cœur sain, avec un mécanisme principalement focal, mais il existe le plus souvent une cardiopathie sous-jacente, connue ou non avec un pronostic plus défavorable⁵¹. Le mécanisme est alors expliqué par une réentrée liée à une zone de cicatrice ou de fibrose pathologique.

3.1.2. La fibrillation ventriculaire

La FV est un trouble grave du rythme cardiaque remplaçant la contraction normale organisée par des contractions rapides, anarchiques et inefficaces de toutes les fibres myocardiques. Il en résulte une inefficacité totale de la contraction myocardique, responsable d'un arrêt circulatoire menant au décès en quelques minutes en l'absence de manœuvres de réanimation urgentes.

3.2. Généralités sur la mort subite cardiaque

La mort subite (MS) est définie par une mort brutale, inattendue, de cause naturelle chez une personne supposée saine. Ce terme a ensuite été plus largement utilisé pour décrire l'arrêt cardio-respiratoire d'origine cardiaque.

La MS d'origine cardiaque est un problème majeur de santé publique puisqu'elle représente la moitié des décès d'origine cardiovasculaire dans le monde. Aux États-Unis, on dénombre 379 000 décès par MS en 2017, portant le taux annuel à 97 décès pour 100 000 habitants par an⁵². En France, le chiffre s'élève à 40 000 cas par an⁵³. Encore aujourd'hui, avec l'amélioration des prises en charges extrahospitalières et en réanimation, le taux de survie après une MS reste très faible de l'ordre de 7 %⁵⁴.

Les troubles du rythme ventriculaire sont responsables de la majorité des MS. La FV représente 80 % des arythmies documentées, faisant le plus souvent suite à une TV qui s'accélère ou dégénère^{55,56}. Cependant, une multitude d'événements autres que les tachyarythmies ventriculaires peuvent entraîner une MS. Par exemple, une évaluation contrôlée par autopsie de patients porteurs de dispositifs cardiaques implantables ayant présenté une MS cliniquement définie a montré que le dispositif avait enregistré un ou plusieurs événements chez seulement deux tiers des patients⁵⁷. Dans le registre national américain des défibrillateurs implantables, plus de 20 % des décès par MS n'étaient pas liés à des arythmies ventriculaires^{58,59}.

La cardiopathie ischémique reste la première cause de MS, notamment après 40 ans, puisqu'elle représente à elle seule 80 % des cas, largement dominé par le syndrome coronaire aigu. La revascularisation précoce a permis de réduire radicalement ce risque, mais la MS complique encore de nos jours 3 à 10 % des

infarctus du myocarde à la phase aiguë^{55,60}. Les cardiomyopathies arrivent en deuxième position (10 à 15 % des MS).

3.3. Le risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque

La MS est une des complications majeures de l'HF_rEF. Les troubles du rythme prennent origine au niveau des zones de cicatrice ou de fibrose intra myocardique. Si la maladie coronaire est une grande pourvoyeuse d'ACR au décours des syndromes coronariens aigus, du fait de l'ischémie aiguë, elle est responsable en chronique de troubles du rythme ventriculaire chez les patients porteurs d'une séquelle d'infarctus. Les cardiopathies dilatées présentent souvent des zones de fibroses plus ou moins importantes et diffuses au niveau des ventricules prédisposant aux troubles du rythme ventriculaire.

L'estimation de la FEVG, classiquement par échocardiographie, reste aujourd'hui le paramètre de choix largement utilisé pour l'évaluation du risque rythmique dans l'IC systolique^{61,62}. La FEVG, en plus de la classe fonctionnelle NYHA, reste le seul paramètre recommandé et utilisé pour l'évaluation du risque rythmique dans la cardiopathie ischémique malgré ses nombreuses imperfections qu'il s'agisse de sensibilité, spécificité ou valeur prédictive^{55,63}. On estime que le risque de présenter des troubles du rythme ventriculaire est multiplié par 4 dans l'IC en cas de FEVG <20 % et de classe NYHA III⁶⁴.

3.4. Prévention et prise en charge de la mort subite

C'est tout d'abord le traitement médicamenteux qui permet une réduction du risque de mort subite dans l'IC avec en chef de file les bêtabloquants, pouvant réduire le risque de 40-45 %^{27,65}. L'amiodarone, seul traitement antiarythmique autorisé dans l'IC, n'a fait que peu de preuve en prévention primaire. Son utilisation se limite le plus souvent à de la prévention secondaire. En cas d'arythmie ventriculaire liée à un infarctus du myocarde, la revascularisation précoce joue un rôle essentiel⁶⁶.

L'ablation par radiofréquence des tachycardies ventriculaires est indiquée en cas d'orage rythmique⁶⁷. Elle peut également se discuter dans tous les cas de prévention secondaire, notamment dans les cardiopathies ischémiques. Son recours en situation primaire n'a pas permis de démontrer une réduction de la mortalité⁶⁸.

Enfin, le socle actuel de la prévention des troubles rythmiques dans l'IC repose sur la primo-implantation d'un défibrillateur automatique implantable.

4. Le Défibrillateur automatique implantable (DAI)

4.1. Indications

4.1.1. Prévention primaire

Selon les dernières recommandations ESC¹, la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est recommandée chez les patients porteur d'un IC avec FEVG $\leq 35\%$, présentant une dyspnée de classe NYHA II-III, après 3 mois de traitement médical optimal et dont l'espérance de vie est supérieure à 1 an. En ce qui concerne la cardiopathie ischémique, l'implantation d'un DAI ne s'envisage qu'au-delà de 40 jours après la survenue d'un infarctus du myocarde⁶⁹. Le DAI n'est pas recommandé chez les patients dont l'espérance de vie est inférieure à un an ou présentant une dyspnée NYHA IV^{70,71}.

4.1.2. Prévention secondaire

L'implantation d'un DAI est indiquée chez les patients victimes d'un arrêt cardiaque récupéré ou ayant présenté une arythmie ventriculaire soutenue responsable d'une instabilité hémodynamique, au-delà des 48 h post-infarctus quand il s'agit d'une cardiopathie ischémique. L'espérance de vie doit être supérieure à 1 an.

Dans cette indication, il a été démontré une diminution du risque de mort subite et de la mortalité toute-cause de 28 % et par cause rythmique de 50 %. À noter que la réduction de la mortalité n'était significative que pour des FEVG $\leq 35\%$ ⁷².

Tableau 3 : Recommandations pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire et secondaire (ESC 2016¹)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
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
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). 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> • DCM. 	I	B
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A
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

4.2. Le dispositif

L'apparition du premier DAI remonte au début des années 80 avec le défibrillateur intra-abdominal, véritable « boîte à chocs » nécessitant une implantation chirurgicale d'un patch de défibrillation placé au contact d'un ventricule. Puis l'évolution a permis de réduire la taille des boîtiers, avec une implantation dans la loge pectorale. Les patches ont alors été remplacés par des sondes arrivant dans le ventricule droit par le système cave supérieur ayant permis l'apparition des fonctions anti-bradycardique et surtout anti-tachycardique. Cette technologie a considérablement réduit le nombre de chocs délivrés pour le traitement des tachycardies ventriculaires monomorphes. Les capacités et les algorithmes de détection des tachycardies ventriculaires se sont considérablement améliorés réduisant le nombre de thérapies inappropriées. La présence d'une sonde atriale peut améliorer la discrimination du défibrillateur, à mettre en balance avec un risque de complication plus élevé.

Le DAI sous-cutané est apparu plus récemment. Il s'agit d'un boîtier placé habituellement dans une loge latérothoracique gauche, entre le grand dentelé et le grand dorsal. Ce boîtier est relié à une sonde de défibrillation mono-coil tunnelisée jusqu'au niveau para-sternal gauche. Il n'a donc aucune possibilité de délivrer de thérapies anti-bradycardique ni anti-tachycardique, mais présente un risque extrêmement faible de complications, en particulier infectieuses.

En parallèle est apparu au cours de la dernière décennie le gilet défibrillateur externe. Il s'agit d'un système portatif sous la forme d'une légère veste pesant 0,8 kg.

Cette veste est composée de deux éléments principaux : un gilet et un moniteur. Le gilet est équipé de 4 électrodes non adhésives pour la surveillance de l'électrocardiogramme et de 3 pour la défibrillation antéropostérieure (1 électrode antérieure située sur la ceinture et 2 dans le dos). Ces électrodes sont reliées au moniteur qui gère la surveillance électrocardiographique, détecte la survenue des troubles du rythme et déclenche un choc électrique externe si nécessaire. Il permet une prévention de la mort subite de manière non définitive.

Le développement de ces différents dispositifs a permis de multiplier les approches dans la prévention du risque rythmique.

4.2.1. Fonctions du DAI

L'objectif premier du DAI est la détection des troubles du rythme ventriculaire potentiellement graves permettant leur traitement électrique tout en évitant la surdétention de tachycardies supraventriculaires, le plus souvent bien tolérées, favorisant la délivrance de chocs inappropriés, aux conséquences potentiellement désastreuses.

Pour permettre cette discrimination, des algorithmes de détection ont alors été créés permettant une meilleure reconnaissance des TV. Le plus ancien, le critère de fréquence, permet une adaptation des critères de discrimination et des thérapies selon la zone de fréquence ventriculaire pré-réglée dans laquelle se situe le patient. Les autres critères les plus utilisés sont : le démarrage brutal permettant de distinguer une TV d'une tachycardie sinusale, la stabilité en ce qui concerne la fibrillation auriculaire et le critère morphologique variable selon les fabricants.

Lorsque le DAI permet la détection d'un trouble du rythme ventriculaire, il lui faut alors délivrer un traitement approprié, selon 2 modalités.

La délivrance d'un choc électrique interne (CEI), de 20 à 40 J biphasique, permet une réduction des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital immédiat. Ces CEI, même s'ils ont permis indiscutablement d'améliorer le pronostic des patients, posent le souci d'une consommation de batterie accrue, d'un ressenti fortement douloureux à l'origine d'une baisse de la qualité de vie, et peuvent être responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité⁷³.

Ces dernières années ont permis le développement de la stimulation anti-tachycardique, thérapie « indolore », entraînant une nette diminution du recours aux CEI. Le principe est basé sur une stimulation ventriculaire à une fréquence supérieure à celle de l'arythmie détectée, permettant une entrée en période réfractaire de toutes les cellules impliquées dans le circuit de macro-réentrée responsable de la TV. En découle une réduction de l'arythmie. Les SAT comportent un risque, notamment en cas de « rampes », de dégradation d'une TV en FV. Ce risque est estimé à 42 %⁷⁴. Les « burst » sont alors préférés, car moins à risque, les « rampes » n'entrant qu'en seconde intention⁷⁵. Malgré ce risque, rattrapé par la délivrance d'un CEI, la stimulation anti-tachycardique a été démontrée efficace dans 70 à 80 % des cas dans la réduction des TV⁷⁶.

4.2.2. Complications

Les complications liées au DAI sont nombreuses et peuvent survenir de la pose jusqu'à de longues années post-implantation.

Précocement, peut survenir au cours de l'intervention un pneumothorax, le plus souvent lié à une ponction sous-clavière, dont l'incidence est de l'ordre de 1 %. Sa survenue tend à se réduire depuis l'avènement et la généralisation de l'abord par dissection de la veine céphalique.

Dès les premières heures post-implantation, des complications hémorragiques peuvent apparaître : l'épanchement péricardique, avec son risque de tamponnade, et l'hématome de loge dont la fréquence est de l'ordre de 2 %, le plus souvent de résorption spontanée, mais pouvant donner lieu à une réintervention dans de rares cas ; le risque infectieux en est alors augmenté.⁷⁷ Dans les jours suivant l'implantation, une réintervention peut être envisagée en cas de déplacement de sonde, dont l'incidence augmente en fonction du nombre de sondes implantées.

Plus tardivement, les complications du DAI sont dominées par l'infection et les thérapies inappropriées. L'endocardite sur sonde demeure la complication la plus redoutée lors de toute implantation. Elle peut survenir très tardivement, alors même que les sondes sont profondément endothélialisées, rendant difficile et risquée leur explantation indispensable pour la guérison.

Elle diminue considérablement la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. Son incidence est de l'ordre de 1,5 % et varie avec le type de matériel implanté⁷⁸.

Les thérapies inappropriées ont également un impact sur la qualité de vie des patients. L'incidence des chocs inappropriés est estimée à 8 % sur 3 ans⁷⁹. Ils altèrent fortement la qualité de vie des patients, à cause de la douleur ressentie et ses conséquences psychologiques. Ces CEI sont aussi fortement consommateurs d'énergie et peuvent entraîner des réinterventions plus précoces. La mortalité s'en trouve aussi majorée^{80,81}. Les causes peuvent être rythmiques, mauvaise détection des TSV en tête, ou non rythmiques avec les interférences électromagnétiques ou la surdétection de myopotentiels durant l'exercice physique par exemple. Ils doivent faire penser à la fracture de sonde, 3^e complication tardive redoutée, indiquant une réintervention immédiate.

4.3. Preuves scientifiques du DAI dans l'HFReEF

4.3.1. Dans la cardiopathie ischémique

Première étude évaluant le DAI en prévention primaire dans l'IC, **MADIT I**⁸² ne concernait que les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec FEVG \leq 35 % et qui avaient présenté des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS). Une TV soutenue devait être déclenchable lors d'une exploration électrophysiologique (stimulation ventriculaire programmée, SVP). Elle montrait une réduction significative de 59 % de la mortalité globale dans le groupe DAI.

L'étude **MUSST**⁸³ était basée sur l'hypothèse selon laquelle un traitement antiarythmique guidé par les tests électrophysiologiques permettrait de réduire le risque de mort subite chez des patients coronariens avec une FEVG $<$ 40 % et des épisodes asymptomatiques de TVNS. Selon les résultats, seul le DAI prophylactique permettait de réduire significativement la mortalité, même après comparaison au traitement médical conventionnel d'efficacité contrôlée par l'étude électrophysiologique.

Enfin, l'étude **MADIT II**⁶³ évaluait l'intérêt de l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans la cardiopathie ischémique avec FEVG réduite avec ou sans arythmie ventriculaire préalable. Elle montrait une supériorité sur la survie (réduction de 31 % de la mortalité globale) quel que soit l'âge, la FEVG ou la classe NYHA.

À noter que l'étude **DINAMIT**⁸⁴ montrait qu'il n'y avait pas de bénéfice sur la mortalité globale en cas d'implantation au décours immédiat d'un infarctus du myocarde.

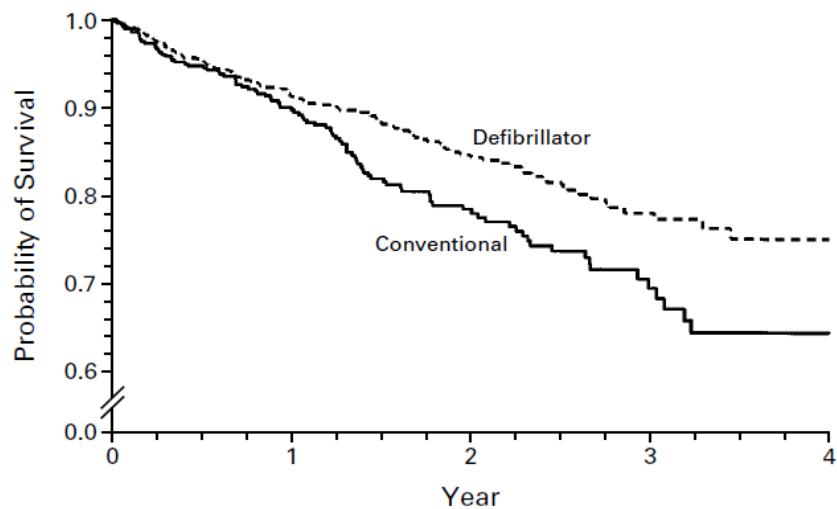


Figure 4 : Survie cumulée du défibrillateur vs traitement médical conventionnel dans l'étude MADIT II, Moss et al., NJEM 2002⁶³.

4.3.2. Dans la CMD non ischémique

L'étude **DEFINITE**⁸⁵, parue en 2004, comparait l'implantation prophylactique du DAI par rapport au traitement médical simple chez des patients porteurs d'une CMD non ischémique avec une à FEVG ≤ 35 %, et aux antécédents d'arythmie ventriculaire (type TV non soutenue ou au moins 10 extrasystoles ventriculaires [ESV] par 24 h). Elle montrait une réduction du risque de MS dans le groupe DAI sans réduction significative de la mortalité globale, par manque de puissance.

C'est de l'étude **SCD-HeFT**⁸⁶ que découlent principalement les recommandations d'implantation d'un DAI en prévention primaire dans les cardiopathies non ischémiques. Cette étude de 2521 patients dont 48 % de cardiopathies non ischémiques avec FEVG < 35 % mettait en évidence une réduction de mortalité globale de 23 % dans le groupe DAI comparé au traitement médical et à l'amiodarone.

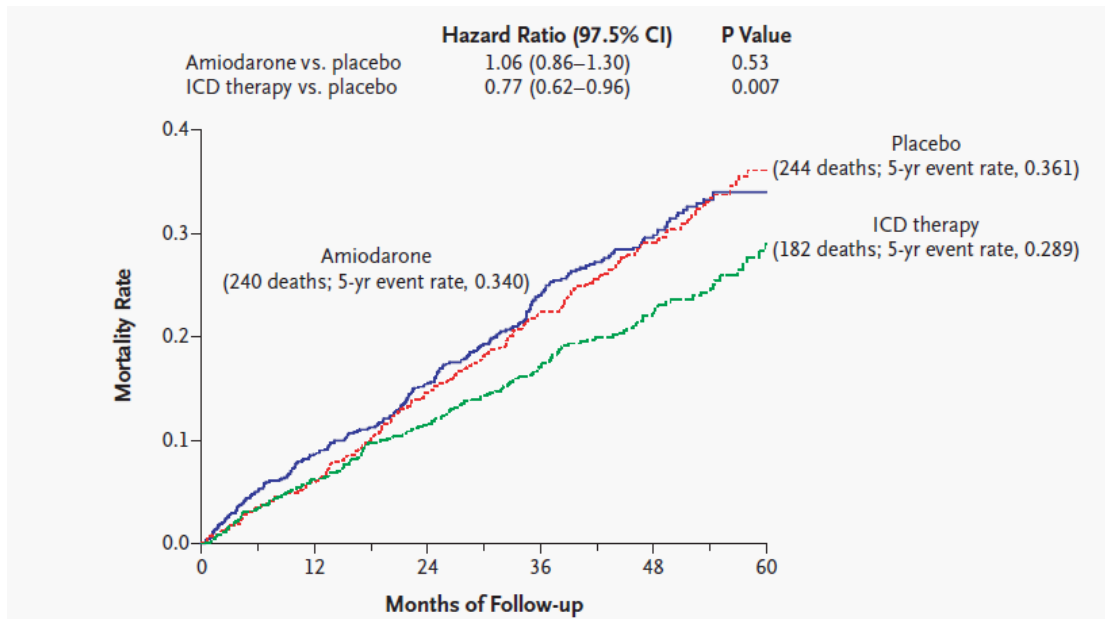


Figure 5 : Risque cumulé de mortalité globale entre DAI, Placebo et Amiodarone dans l'étude SCD-HeFT, Bardy et al., NJEM 2005⁸⁶.

4.3.3. Les limites des études d'efficacité

Quelques nuances existent concernant ces études. En effet, dans l'étude MADIT II, il s'agissait surtout des patients avec une FEVG < 25 % qui bénéficiaient le plus de l'implantation du DAI en prévention primaire. Dans l'étude SCD-HEFT, il n'y avait pas de différence de survie chez les patients avec une FEVG > 30 %. Il en était de même pour les patients symptomatiques au stade NYHA III comparé au stade NYHA II. Ces constatations étaient confirmées dans une méta-analyse publiée en 2005⁸⁷.

L'étude **DANISH**⁸⁸, publiée en 2016, a profondément remis en question les pratiques quant à l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans les cardiopathies non ischémiques. Elle s'intéressait à 1 116 patients avec CMD et comparait ceux porteurs d'un DAI à ceux qui ne l'étaient pas, en plus des thérapeutiques conventionnelles à des doses optimales. Lors des 5 ans de suivi, le groupe DAI était associé à une diminution non significative de la mortalité globale (21,6 % vs. 23,4%, HR= 0,87, p=0,28).

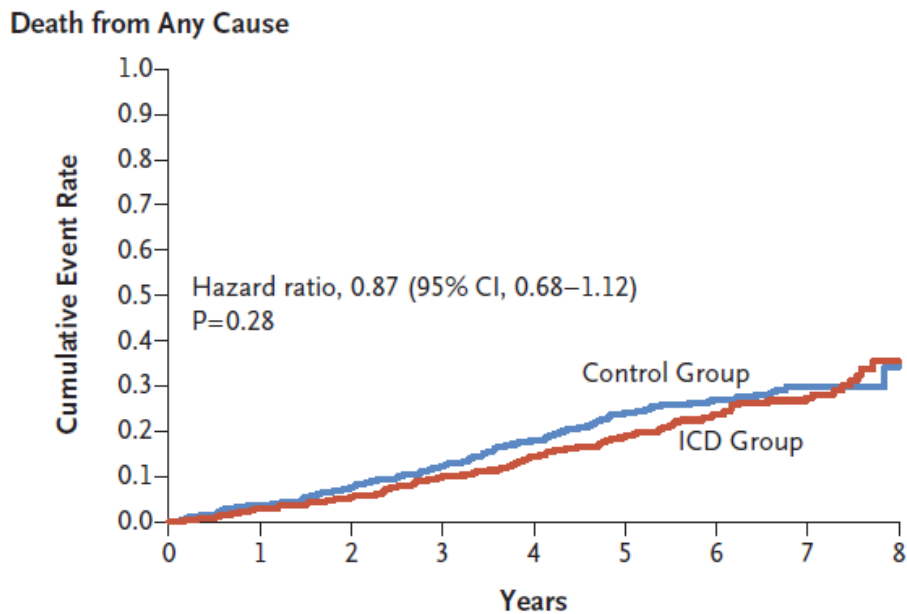


Figure 6 :Risque cumulé de mortalité globale du DAI vs traitement médical optimal dans DANISH, Køber et al, NJEM 2016⁸⁸.

Cela ne remet en rien en question l'indication d'implantation d'un DAI chez cette population de patients, d'autant que le taux de mort subite était significativement plus bas dans le bras DAI (4,3 % vs 8,2 %). Mais une réflexion s'impose avant toute implantation, compte tenu du coût et des effets secondaires liés au DAI, d'autant plus chez les patients âgés avec des comorbidités. D'ailleurs, une analyse en sous-groupe de DANISH montrait une plus forte réduction de mortalité chez les patients de moins de 68 ans (HR= 0,64, p=0,01).

Autre fait notable, la mortalité liée à l'IC, que ce soit par mort subite ou globale, a diminué ces 20 dernières années grâce à l'évolution des thérapeutiques conventionnelles. Une méta-analyse portant sur 12 études réalisées entre 1995 et 2014 et concernant plus de 40 000 patients, montrait que le taux de mort subite chez des patients HFrEF, d'origine ischémique ou non, avait baissé de presque 50 % (3,3 % pour l'étude PARADIGM achevée en 2014 contre 6,5 % pour RALES achevée en 1998)⁸⁹. L'analyse en sous-groupe montrait un taux de mort subite plus élevé pour les fractions d'éjection les plus faibles. La réduction du taux de MS concernait également les FEVG les moins altérées, entre 30 et 35 %.

5. Conclusion préliminaire et questions en suspens

L'IC systolique ou HFrEF demeure un problème majeur de santé publique, responsable d'une morbi-mortalité importante. Toutefois, l'évolution des prises en charge a permis une nette amélioration de l'espérance de vie des patients.

Le DAI reste aujourd'hui considéré comme l'outil central dans la prévention des troubles du rythme graves et de la mort subite, dont on sait que le risque est élevé chez les patients porteurs d'une IC systolique. Cependant, les études pivots validant l'implantation primaire d'un défibrillateur datent de presque 20 ans.

Depuis, la prise en charge médicale globale a beaucoup progressé avec l'arrivée de nouveaux traitements comme les antialdostérones, l'association sacubitril/valsartan mais également l'ivabradine. Toutes ces molécules ont démontré, dans des essais cliniques randomisés contre placebo ou le traitement de référence, une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire. Ces traitements limitent certes, principalement la dysfonction pompe ; mais en prévenant le remodelage ventriculaire gauche, ils permettent une diminution du taux de mort subite.

Basée sur les données d'études cliniques randomisées, le risque de mort subite a considérablement chuté ces 2 dernières décennies. Cependant, ces données ne sont pas forcément transposables en pratique clinique quotidienne. C'est pourquoi nous avons voulu, à l'échelon local et à travers l'étude d'une cohorte de vraie vie, analyser l'évolution du risque de survenu d'un trouble du rythme ventriculaire après implantation d'un DAI en prévention primaire, en fonction de l'optimisation de la prise en charge médicale de l'HFrEF.

ARTICLE

Rhythmic risk evolution in HFrEF patients with a primary prevention ICD: A French single center experience in a real-life cohort

ABREVIATIONS

- ACE-i/ARB: Angiotensin conversion enzyme inhibitors / Angiotensin II Receptor Blockers
- AF: Atrial Fibrillation
- ARNi: Angiotensin Receptor and Neprilysin inhibitor
- ARVD: Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia
- ATP: Antitachycardia Pacing
- BPM: Beats Per Minute
- CABG: Coronary Artery Bypass Graft
- CNIL : « Commission nationale de l'informatique et des libertés »
- CKD: Chronic Kidney Disease
- CRT: Cardiac Resynchronization Therapy
- ESC: European Society of Cardiology
- HBP: High Blood Pressure
- HCM: Hypertrophic Cardiomyopathy
- HF: Heart Failure
- HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction
- ICD: Implantable Cardiac Defibrillator
- IES: Internal Electrical Shock
- IHD: Ischemic Heart Disease
- LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction
- 2D-LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (Transthoracic Echocardiogram)
- CMR-LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (Magnetic Resonance Imaging)
- MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist
- MRI: Magnetic resonance imaging
- NYHA: New York Heart Association
- PCI: Percutaneous Coronary Intervention
- SCD: Sudden Cardiac Death
- VA: Ventricular Arrhythmia
- VT: Ventricular Tachycardia

ABSTRACT

BACKGROUND: Since MADIT II trial ¹, implantable cardioverter–defibrillators (ICDs) have been the cornerstone of sudden cardiac death (SCD) prevention in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). But the SCD risk has decreased significantly over the last 20 years due to improvement of management of HFrEF patients. We sought to confirm this trend in our “real life” cohort of patients implanted with an ICD in primary prevention.

OBJECTIVE: The aim of the study was to compare the rate of ventricular arrhythmias (VA) between two cohorts of patients with HFrEF implanted with an ICD in primary prevention in the post MADIT II period and 10 years later. We also tried to identify associated factors of VA rate variation.

METHOD: We conducted a retrospective, monocentric study on HFrEF patients implanted with an ICD as primary prevention at the NANCY University Hospital. Patients were divided into two groups according to the implantation year: 2004-2009 and 2014-2018. The primary endpoint was the occurrence of a ventricular arrhythmia treated within 2 years after implantation. Secondary outcomes included deaths within 2 years and a composite endpoint of ventricular arrhythmias and deaths at 2 years.

RESULTS: 611 patients were analyzed, 305 for implantation between 2004 and 2009 and 306 between 2014 and 2018. At 2 years post-implantation, 33 patients (10,8%) had a ventricular arrhythmia in the 2014-2018 implantation period vs. 79 patients (25,9%) in the 2004-2009 period. An optimal triple therapy, higher dose of betablocker, higher LVEF and revascularization were associated with this risk. On contrast, overall mortality was not significantly reduced, with an increase in the share of non-cardiovascular mortality. Decrease of VA and composite endpoint was already observed during the 2004-2009 period.

CONCLUSION: This study confirms in a real-life cohort that the rhythmic risk has decreased over 15-20 past years with significant decrease in the ventricular arrhythmia occurrence in patients implanted with ICD in primary prevention. However, the reasons for this decrease are unclear with probably multifactorial origin.

INTRODUCTION

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) remains a major public health problem and is responsible for significant morbidity and mortality^{2,3}. A significant number of patients will die suddenly, mainly due to ventricular arrhythmia⁴. In order to prevent this risk, relatively old studies have shown the value of implantable cardioverter–defibrillators in these patients^{1,5}. The latest American and European recommendations, therefore, recommend the ICD implantation as primary prevention in all patients with heart failure with LVEF < 35%, regardless of ischemic or nonischemic etiology, and symptomatic on stage II or III of the New York Heart Association (NYHA)^{6,7}.

However, medical therapy has progressed over the last 30 years, resulting in an improvement in the prognosis of patients with HFrEF. Current guidelines recommend the combination of three classes of drugs: angiotensin-converting–enzyme (ACE) inhibitors^{8,9}, beta-blockers (BB)^{10,11} and mineralocorticoid-receptor antagonists (MRA)^{12,13}. More recently, the association sacubitril-valsartan on top of beta-blockers and MRA resulted in a lower risk of sudden death than the ACE inhibitor enalapril¹⁴. Finally new therapies have emerged, both drugs¹⁵ and electrical¹⁶, to improve patients' prognosis. These therapies reduce cardiovascular mortality, particularly sudden cardiac death in HFrEF patients, regardless of ICD use. In a HFrEF specific population, the recent DANISH trial showed that in primary prevention, ICD did not significantly reduce overall mortality in some patients with nonischemic dilated cardiomyopathy, compared to optimized medical treatment¹⁷. This study and evidence of early and late ICD-related complications¹⁸, led to reflection in the scientific community about primary prevention of SCD in HFrEF. Therefore, a recent meta-analysis comparing the incidence of sudden cardiac death in 12 of the largest clinical trials over the past 20 years has shown a significant decrease in the risk of sudden death over time; this decline was paralleled by an increasing drug optimization¹⁹.

However, all these data come from randomized control trials, which cannot always be automatically transferred in clinical day practice. In such trials, every patient is evaluated very frequently and drug up-titration is closely monitored. The drug optimization is harder in clinical day practice and despite current guidelines, not

every patient received all recommended drug at full target dose. Moreover, few data are actually available about the decrease of VA occurrence after ICD implantation in primary prevention.

The aim of our study was to confirm these data in a real-life cohort. We compared the rate of ventricular arrhythmias in patients implanted in primary prevention with an ICD in the post MADIT II period and patients also implanted with an ICD in primary prevention, but 10 years later.

METHOD

Population

In this study, we retrospectively included patients referred to Nancy University Hospital for ICD implantation. We included patients with chronic heart failure, and who met implantation criteria in primary prevention: before 2008 guidelines criteria were IHD and LVEF < 30% regardless NYHA class^{20,21}. And after new guidelines publication in 2008, implantation criteria were patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy in NYHA class II or III and LVEF ≤ 35%. Exclusion criteria were implantation for other heart disease (i.e., HCM, ARVD, Brugada syndrome, ...), ICD replacements or secondary prevention indication, and age < 18 years old.

We included 2 cohorts of patients consecutively implanted in 2 separate periods: A first cohort with patients implanted between April 2004 (when the indications based on the MADIT II study were becoming widespread in our center) and November 2009. The second cohort with patients implanted between November 2014 and April 2018. We then included a similar number of patients in each period. Every patient had a minimum follow-up of 2 years required to meet the endpoint. A 5-year interval was adopted from the last patient in period 1 to first in period 2 allowing us to study the impact of newer therapeutics and improved adhesion of older molecules.

We extracted data from a local database referencing all ICDs implanted since 1988. This database was declared to the French data protection authority (CNIL).

Data collection

All demographic and clinical data were collected from medical records. This information included cardiovascular risk factors, major comorbidities such as chronic kidney failure, AF, and history of stroke. Data on the ischemic or nonischemic HF etiology, whether revascularization was performed by angioplasty or surgery in the case of IHD and dyspnea experienced across the NYHA class were also collected.

We chose to analyze the heart failure treatment (drugs and doses) at the moment of ICD implantation. According to the guidelines, full target doses had to be reached before LVEF measurement to evaluate ICD implantation indication. Optimal

triple therapy was defined by taking the 3 reference treatments (ACE-Inhibitor, betablockers and MRA) at a dose representing at least 50% of the maximum recommended dose. The use of other drugs, such as loop diuretics, amiodarone or digoxin was also collected.

For every patient, a TTE was performed during the month prior to ICD implantation to confirm the indication. LVEF was assessed with TM mode (Teicholtz method) and/or 3D view (Simpson method). Were also reported in database significant right ventricular dysfunction or significant valvular disease. When it was possible a cardiac MRI was also performed before ICD implantation for a better LVEF evaluation. MRI was also used to locate and analyze arrhythmogenic substrate (LV Scar tissue).

ICD Implantation

All the patients were implanted according to the standard surgical technique. Implantation was performed in patients without any known sustained ventricular arrhythmia. All manufacturers were represented in our study: Saint Jude Medical (Saint Paul, Minnesota, USA), Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA), Biotronik (Berlin, Germany), Boston Scientific (Marlborough, Massachusetts, USA), and Sorin Group (Clamart, France). ICD implantation was performed under general anesthesia; at the end of the procedure, system function, sensing of ventricular fibrillation and effective defibrillation were tested by induction of VF.

Most patients were implanted with single chamber ICD, dual-chamber ICD was reserved for patients presenting conduction abnormalities. Patients who met the required criteria (NYHA class ≥ 2 associated with left-bundle branch block QRS morphology and QRS duration $>120-130$ ms or non-left bundle branch block QRS morphology and QRS duration >150 ms) were implanted with a cardiac resynchronization therapy defibrillator. ICD control was performed systematically before discharge. First ICD programming was carried out to fit the patient lifestyle and discrimination algorithms were turned on. All patients undergoing implantation were given an information form and signed consent after a specific consultation.

Clinical Follow-up and Endpoints

Patients' follow-up was conducted according to our standard of care with clinical examination and device interrogation. ICD control was performed before hospital discharge, 3 months later and then every 6 months or every year in case of telemonitoring. When the system was available, patients also benefited from a telecardiology follow-up allowing systematic notification of recorded events.

The primary endpoint was the recording by the ICD of one or more episodes of sustained ventricular arrhythmia that led to appropriate treatment by the device within 2 years after implantation. This could include antitachycardia pacing (ATP) or internal electric shock (IES).

The secondary endpoints were all-cause mortality within 2 years and composite outcome including 2 years VA or death.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means \pm standard deviation (SD) and were compared using Student's t-test or the Mann-Whitney-Wilcoxon test as appropriate. Categorical variables were expressed as numbers and percentages and were compared using chi-square test or Fisher's exact test as appropriate.

Patients were followed-up for 2 years after ICD implantation. The time to the composite endpoint was computed from the date of device implantation to the date of death or ventricular arrhythmia (whichever came first) during the period of follow-up.

The cumulative risk of ventricular arrhythmia, all-cause mortality and composite outcome during the follow-up were estimated using Kaplan-Meier analysis and compared using Log-rank test. Univariable and multivariable Cox regression analyses were used to examine the association between patient's baseline characteristics and occurrence of the first VA or composite event. All covariates which were associated with the dependent variable in univariable analysis (p value <0.10) were included in multivariable model and a stepwise variable selection method was performed. P values are 2-sided and considered statistically significant at the <0.05 levels.

All analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows version 26.0 software (IBM Corp. Released 2019. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

Population

During the study period, a total of 611 patients with HFrEF, regardless of ischemic or non-ischemic etiology, were implanted with an ICD at the Nancy University Hospital Center, referred for primary prevention of sudden cardiac death. 305 patients were implanted in this indication between April 2004 and June 2009 and 306 patients for the period between October 2014 and April 2018. **Figure 1**

Baseline characteristics according to implantation periods were summarized in **Table 1** and **Table 2**.

The mean age was 60,4 +/- 10,9 years for all study population. Patients were older when implanted between 2014 and 2018 (61,6+/-10,8 years vs. 59,2+/-10,9 years, p= 0,005). 2D-LVEF was better in 2014-2018 cohort (27,5 +/- 5% vs. 25,7 +/- 4,6%) and patients were less symptomatic according to the NYHA classification (1,94 +/- 0,65 vs. 2,19 +/- 0,66).

Recently implanted patients were more often treated with beta blockers (96% vs. 84%, p<0,0001) and ARM at implantation (63% vs. 49%, p<0,001) with more optimal doses relative to the theoretical maximal dosage regarding beta blockers (51,6+/-29,5% vs. 46,9+/-29,2%). 61.4% of patients received the reference triple therapy in 2014-2018 cohort compared with 40% in 2004-2009 cohort. A small proportion of patients were on triple therapy at optimal dose (33,7 vs. 15,4%, p< 0,0001).

Endpoints and follow-up

The mean follow-up time was 86.9 +/- 48.3 months for the first period and 32 +/- 10.8 months for the second period.

After two years, ventricular arrhythmia was observed in 79 patients from period 2004-2009 and 33 patients from period 2014-2018 (25,9% and 10,8% respectively). VA was stopped with ATP in 70 patients vs. 22 patients and shock in 9 patients vs. 11. **Table 3**. Survival analysis reported a lower rate of VA within two years of the period 2014-2018 than in period 2004-2009 (p<0,001). **Figure 2**

At 2 years, 35 patients (11,5%) died in the post-MADIT II cohort versus 30 patients (9,8%) in the 2014-2018 implantation period. Of these deaths, 23 (65,7%) were due to cardiovascular causes in the 2004-2009 period compared to 11 (36,7%) in the 2014-2018 period. In the 2004-2009 period, 4 patients died of cancer and 8 of another cause versus respectively 8 and 11 patients in the 2014-2018 period. AF and NYHA class 3 were independent risk factors of death within 2 years while the increase in LVEF was a protective factor. **Table S1, supplementary appendix**

In univariable analysis, LVEF, revascularization, diabetes mellitus, use of digoxin, % dose of betablockers, and implantation period were associated with primary endpoint. Only LVEF, % dose of beta blockers, revascularization and implantation period remain significant in multivariable analysis. For secondary composite outcome, AF and NYHA class were in addition predictive factors in multivariable analysis while the association with revascularization was not significant.

Table 4

In the multivariable analysis with the Cox regression model, implantation period remains independently associated with the risk of ventricular arrhythmia within two years, as well as the composite outcome (<0,001 and 0,003 respectively).

Association of treatment and endpoint

Taking triple therapy at the optimal dose was a protective factor for the risk of VT at 2 years (HR 0,5, 95% CI: 0,28-0,89, p=0,02), all-cause mortality, and combination of both in univariable and multivariable analysis. Regardless of the dosages, in multivariable analysis, the use of ACE inhibitors and beta blockers were protective factors for the composite endpoint (p=0,045 and 0,006 respectively). No single medication was significantly associated with the risk of VA. **Table S2**

Association between time as continuous variable inside each period and endpoint

During the 2004-2009 period, each year between the implementation time and the earliest implementation date (April 2004) was significantly associated with a reduction in the composite event rate within 2 years in multivariable analysis (HR 0,81, 95% CI: 0,69-0,96, $p=0,01$). The association was also significant for ventricular arrhythmia (HR 0,82, 95% CI: 0,67-0,99 $p= 0,04$) and all-cause mortality separately. During the 2014-2018 period, there was no association. **Table S3.**

Association between LVEF cut-off and ventricular arrhythmias.

In the 2004-2009 cohort LVEF was mainly assessed by TTE, in the 2014-2018 cohort LVEF was assessed with TTE and MRI in 75,2% of patients. In the 2004-2009 cohort 2D-LVEF $\geq 30\%$ was associated with significant lower risk of VA within 2 years compared to 2D-LVEF $< 30\%$ (log rank, $p= 0,02$). In the 2014-2018 cohort the findings were similar regarding MRI or 2D-LVEF (log rank, $p=0,04$).

DISCUSSION

Major Findings

In this observational retrospective study, we analyzed clinical, paraclinical and therapeutics characteristics in patients with HF_rEF who were implanted with an ICD in primary prevention in two cohorts of patients from two periods 10 years apart. Our key findings were as follows: 1) Occurrence of ventricular arrhythmia and association of VA and global mortality have significantly decreased between 2009 and 2018. 2) This was also true between 2004 and 2009. 3) The factors associated with this decline remain unclear. In multivariable analysis, the difference of risk of VA at 2 years was significant between the two cohorts independently of clinical, paraclinical and therapeutic parameters. Our results suggest a multifactorial origin of this decline. 4) Preimplantation symptom status has improved over time. 5) Medication was more optimized, especially regarding betablockers, aldosterone receptor antagonists. The proportion of patients with optimal 3 drugs association therapy has increased.

Ventricular Arrhythmia Rate compared with literature

In our study, between 2004 and 2009, the risk of ventricular arrhythmia in HF_rEF patients with ICD as primary prevention was 16,7 % at 1 year and 25,9% at 2 years. The risk was similar to the large primary prevention ICD studies of the early 2000s, namely MADIT II (17 % and 27%)^{1,22} or AMIOVIRT²³. The annual rate of appropriate therapy was lower (5,9 % per year) in SCD-Heft study⁵ because only fast VTs were managed and ATPs were turned off, with shocks being the only treatment delivered, whereas the risk was 6.9% and 10.8% at one and two years respectively in the second cohort. There are fewer data on the risks of ventricular arrhythmia in patients implanted after 2014 but a few small studies including a meta-analysis suggested an annual risk ranging from 6.6 to 15%.²⁴⁻²⁶. In our study, the 2-year VA rate decreased significantly between the first cohort and the current cohort (10,8 % vs. 25,9%, HR 0,38, p<0,001). We also observed a non-linear reduction in rhythmic risk over the last two decades. Firstly, for the post MADIT II cohort, the ventricular arrhythmia rate significantly decreased proportionally year per year between first and last included patients. Based on the DAI-PP registry, Boveda et al. had also found a decrease in the incidence of appropriate therapies, with an annual

rate falling from 10.4% between 2002 and 2005 to 7.1% between 2009 and 2012²⁷. Secondly, the primary endpoint did not decrease significantly according to the same pattern in the second cohort. The annual incidence of VA was even similar to the 2009-2012 period of the DAI-PP registry analysis.

Association between baseline medication and outcomes

The decrease of ventricular arrhythmia rate in our study was consistent with the findings of the meta-analysis by Shen, McMurray et al¹⁹. This study involved 40,195 patients with HFrEF who were enrolled in any of 12 clinical trials conducted over a 20-year period and showed a 44% reduction in the sudden death rate between the first and last studies. The authors suggested a relationship between these results and greater use of guideline-recommended therapies, both drug and others and the benefit of the ICD in primary prevention, difficult to evaluate at the present time. Indeed, the main molecules used in HF have all shown a reduction in the rate of sudden death: ACE inhibitors²⁸, beta blockers²⁹, mineralocorticoid receptor antagonists³⁰ or more recently the Angiotensin-Receptor-Neprilysin inhibitor³¹. Concerning the latter molecule, a more recent prospective study published in 2018³², including 120 patients with HFrEF, symptomatic NYHA > II and ICD carriers, showed a significant reduction in the number of sustained or non-sustained ventricular tachycardia and appropriate ICD shocks after switch from ACE inhibitors to the combination Sacubitril-Valsartan. Similar results were found in an observational and retrospective study published in 2019 involving 151 patients²⁵. All these drugs are blocking the RAAS system which promotes adverse LV remodeling. By limiting this fibrosis development medications decrease the critical mass of scar-tissue which is associated to VA.

In parallel with the VA rate reduction, a better prescription of HFrEF recommended treatments was observed, in particular betablockers and MRAs as well as the first use of Sacubitril/Valsartan, guided by new randomized studies^{13,14}. In our work the better prescription of beta-blocker seems to be associated with a lower rate of VA. However, improved medication optimization failed to explain the decrease in the rate of ventricular arrhythmia in our analysis. The hypothesis of a confounding factor not considered, such as drugs optimization after ICD implantation, would partly explain this result. Other biases may have been involved (like ICD programming, or

acute phase of coronary syndrome management improvement). Of course, the benefit of medical treatment in our patients remains unquestioned.

Association between LVEF and outcomes

Although LVEF was significantly better in the second cohort, it did not sufficiently explain the primary endpoint variation. Multivariable analyses still showed a significant association between the LVEF value and incidence of arrhythmia. This association had already been shown previously and LVEF is the main key for ICD indication in primary prevention³³⁻³⁶. We also show that LVEF<30% is associated with an increased risk of adverse outcomes and this fact is constant over time in our two cohorts. These results are consistent with previously published data^{5,17}.

Device programming

One of the key parameters which could be responsible for this difference was the ICD programming. Unfortunately, these parameters were not collected in our database. Indeed, we don't know which arrhythmia zones were set on the different devices and therefore if they differed significantly between the 2 periods. Historically all ICD were programmed with two zones of therapy, one VT zone with ATP and internal shock and one VF zone with eventually one ATP sequence during charge, and then internal shocks. In our center VT and VF zones were early programmed at high heart beats (about 160 bpm then 170 bpm for VT zone and higher than 220-230 bpm for VF zone). The delays before therapy were relatively long: about 20 beats for VT zones and 10 beats for VF zone. During the past decade the delays were progressively increased. Depending on those delays a lot of ventricular arrhythmias may be sustained or not-sustained. Yet, several studies have shown the benefit of higher detection rates and longer detection intervals with delayed ICD treatment in reducing appropriate and inappropriate therapies and overall mortality. In the MADIT-RIT study³⁷, high rate therapy and delayed ICD therapy were associated with a lower incidence of first appropriate or inappropriate therapy with lower mortality compared to conventional programming in the early 2000s. This occurred between 2009 and 2011, in the blanking period between our 2 cohorts. In the PROVIDE study³⁸, the 2-year shock rate was significantly reduced from 19.4 to 12.4%, so was mortality, while the syncope rate did not differ. Recruitment took place again between our two

periods. A prospective cohort of 365 patients showed a slightly lower rate of appropriate therapies or VA at 2 years than in our second implantation period (8%) with a shock-only zone over 220 bpm and a monitoring zone between 170 and 220 bpm³⁹. The study took place between 2001 and 2009, corresponding to our first cohort, reinforcing the hypothesis of a change in programming practices in our center between the two observational periods.

Evolution of implanted population:

In addition to a less marked symptomatology based on the NYHA stage and a higher mean LVEF in patients implanted after 2014, the significantly lower CRT-D rate compared to the first cohort indicates a change in practice towards a generalization of ICD implantation in lower-risk patients. The Nancy University Hospital confirms the trend towards an increasing number of ICDs, with a figure rising from 1,425 between 2000 and 2009 to 2,025 between 2010 and 2019, including first implantation and generator replacement, whatever the indication. These observations would involve broader implantation according to current recommendations when the most severe patients were previously addressed to the referral center for implantation, including a higher proportion of indications to a CRT. Indeed, it was known that left bundle branch block is a poor prognostic factor in heart failure⁴⁰⁻⁴². The other explanation for the negative univariable effect of CRT on rhythmic risk was based on the change in the recommendations from 2008²⁰ to 2012⁴³ and 2016⁶ on the resynchronization criteria, particularly the QRS duration, allowing an enhancement of their positive prognostic effect^{44,45}. The challenge ahead will be to identify patients who will benefit most from CRT⁴⁶.

Perspective and clinical application

As we saw, even if ICD is the cornerstone of sudden cardiac death prevention some questions are still debated. ICDs are expensive and have occasional complications early after implantation (e.g., infection), but also have later adverse outcomes including inappropriate shocks and device malfunction. These complications are associated with lower quality of life and poor outcomes. Since the publication of the DANISH study¹⁷, there has been debate about ICD implantation in primary prevention of non-ischemic cardiomyopathy, with recommendations based

on small trials or subgroup analyses involving young, poorly co-morbid patients who have a higher rate of cardiovascular mortality compared to non-cardiovascular mortality in the general population⁴⁷. In absence of guidelines evolution (which would probably need expensive and ethically complex new randomized trials) the current challenge for sudden cardiac death in primary prevention is to improve the benefit of ICD in clinical day life toward complication reduction. In response to this challenge, a fully subcutaneous defibrillator was developed⁴⁸⁻⁵⁰. This device was designed to avoid complications related to the transvenous ICD lead by using an entirely extra thoracic implantation. SC-ICD has on one hand a very low rate of complication (infection or lead fracture) but on the other hand the main shortcomings pointed out are the absence of anti-tachycardia pacing and no possibility of anti-bradycardia pacing. The only way to stop VA is internal shock. The recently published PRAETORIAN trial showed the non-inferiority of subcutaneous ICD compared to the transvenous ICD with fewer side effects⁵¹. Our study which shows the reduction of ventricular tachycardia rate could reinforce the interest of the subcutaneous ICD as a preventive tool against the residual risk of sudden cardiac death.

Study Limitations

Our study has several limitations. The main limitation is its observational retrospective and monocentric nature, which predisposes it to inherent selection bias. However, these characteristics are frequently and almost necessarily linked to a real-life analysis. Patient characteristics and more especially treatment status were only collected at implantation. Progress in treatment, LVEF or NYHA were not considered, ignoring their probable influence on our results. Moreover, our follow-up period is of only about 2 years for every patient, which is probably too short to assess cardiac mortality in our population. A longer follow-up could have been more informative and more related to the prognosis of heart failure in real life. Finally, we did not collect information on the device programming and the early and late complications of ICD, including inappropriate therapies and lead fracture. These data might be interesting to assess the evolution of the benefit/harm profile of ICD over time in real life.

CONCLUSION

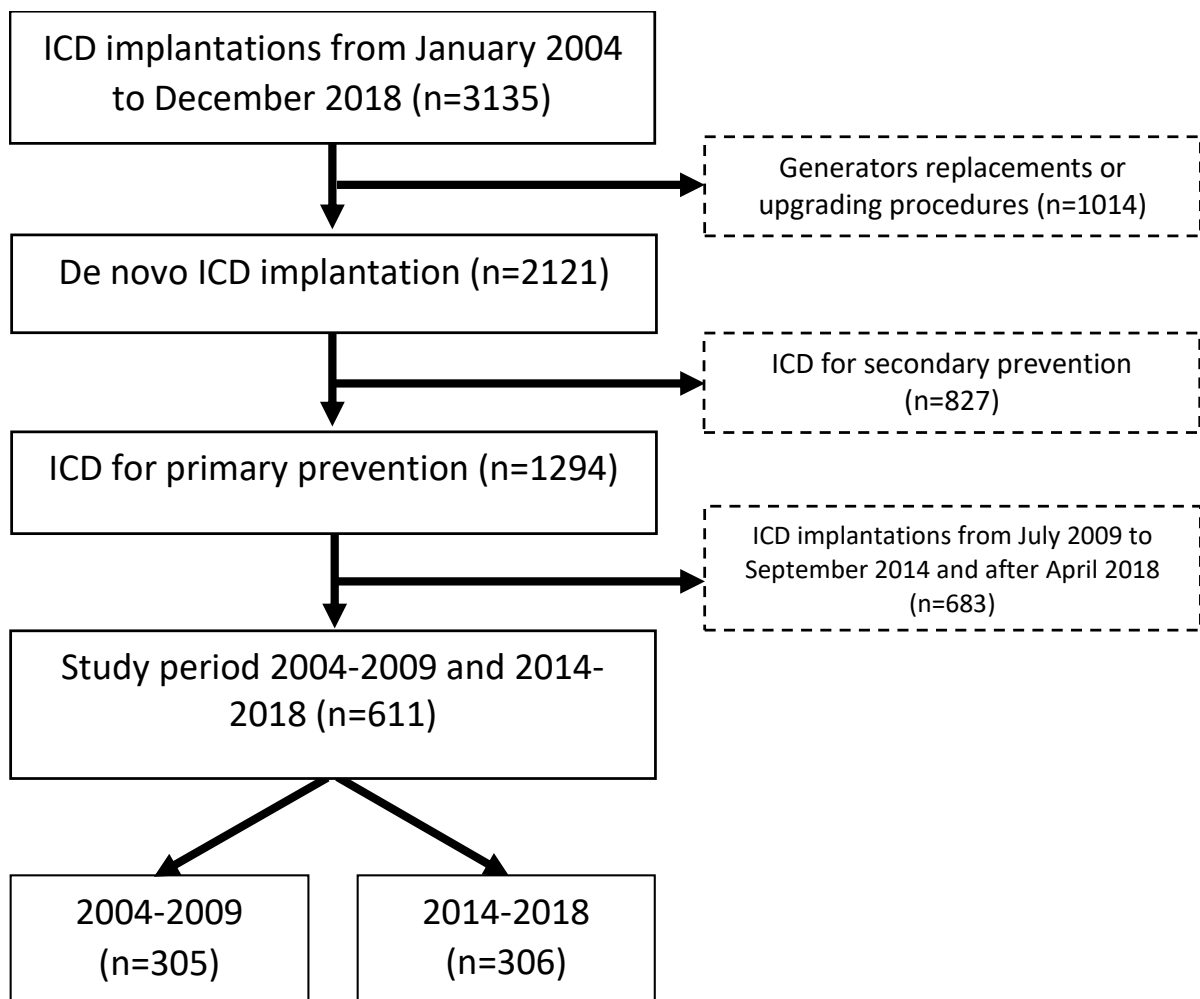
Our study shows in a real-world cohort of patients implanted with an ICD in primary prevention a significant rate reduction of ventricular arrhythmia identified and managed in patients with HFrEF over the past fifteen years. Precise factors related to these findings remain unclear: Although during this period MRA got a level 1A on top of the association ACE and BB and ARNi got a level 1B we did not show a significant impact of treatment optimization. This situation is clearly a consequence of global improvement of heart failure with reduced ejection fraction. However, taking triple therapy at the optimal dose was a protective factor for the risk of VT at 2 years. Our results corroborate data obtained in randomized trials about ventricular arrhythmias reduction and confirm that the rhythmic prognosis of patients recently diagnosed HFrEF seems to be better than in patients enrolled in MADIT II trial. It adds to the current debate about improving rhythmic risk stratification among patients with HFrEF and reinforces the interest of the subcutaneous ICD as a preventive tool against the residual risk of sudden death.

DISCLOSURE OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

FIGURE AND LEGEND

Figure 1. Study Flow Chart



ICD: Implantable cardioverter defibrillator; Primary or secondary prevention are dependent on current guidelines

Table 1. Clinical and paraclinical baseline characteristics

Characteristic	Implantation: 2004-2009 (N=305)	Implantation: 2014-2018 (N=306)	p*
Age (years), mean \pm SD	59,2 \pm 10,9	61,6 \pm 10,8	0,005
Female sex, N (%)	58 (19)	67 (21,9)	0,38
Comorbidity, N (%)			
Hypertension	155 (50,8)	183 (59,8)	0,03
Diabetes	71 (23,3)	97 (31,7)	0,02
Smoker	197 (64,6)	226 (73,9)	0,01
AF	70 (23)	76 (24,8)	0,59
Chronic kidney disease	49 (16,1)	66 (21,6)	0,08
Cancer	23 (7,5)	28 (9,2)	0,47
Stroke	13 (4,3)	15 (4,9)	0,71
Ischemic heart disease	215 (70,5)	199 (65)	0,15
NYHA classification			
Mean \pm SD	2,19 \pm 0,66	1,94 \pm 0,65	<0,0001
Distribution, N (%)			
Class I	42 (13,8)	74 (24,2)	
Class II	163 (53,4)	177 (57,8)	<0,0001
Class III	100 (32,8)	55 (18)	
LVEF (%), mean \pm SD	25,7 \pm 4,6	27,5 \pm 5	<0,0001
LVEF (MRI) (%), mean \pm SD	24,3 \pm 5,6 (N=62)	25,6 \pm 6 (N=230)	0,13
Revascularization, N (%)			
Primary PCI	146 (47,9)	153 (50)	0,29
CABG	46 (15,1)	33 (10,8)	
Revascularization if IHD, N (%)			
Primary PCI	146 (89,3)	153 (93,5)	0,11
CABG	46 (21,4)	33 (16,6)	
CRT, N (%)	127 (41,6)	102 (33,3)	0,03

The data are presented as means \pm standard deviation or as numbers (%).

*Chi-square test for percentage and T student test for mean comparison.

AF: Atrial fibrillation; LVEF = Left ventricular ejection fraction, calculated on prior echocardiography; PCI: Percutaneous coronary intervention; CABG: Coronary artery bypass; IHD: Ischemic heart disease; CRT: Cardiac resynchronization therapy

Table 2. Therapeutics characteristics at baseline

Characteristic	Implantation: 2004-2009 (N=305)	Implantation: 2014-2018 (N=306)	p*
Medication, N (%)			
ACE-Inhibitor or ARB	296 (97)	271 (88,6)	<0,0001
Beta-blocker	257 (84,3)	295 (96,4)	<0,0001
Aldosteron antagonists	148 (48,5)	195 (63,7)	<0,001
ARNI	0 (0)	31 (10,1)	<0,0001
ACE inhibitor/ARB or ARNI	296 (97%)	302 (98,7)	0,16
Amiodarone	46 (15,1)	47 (15,4)	0,92
Loop diuretics	236 (77,4)	185 (60,5)	<0,0001
Mean furosemide equivalent dose (mg)	70,4 ± 100,5	52,7 ± 90,6	0,023
Statin	222 (72,8)	227 (74,2)	0,7
Digoxin	28 (9,2)	5 (1,6)	<0,0001
Medication, mean % of maximum dose ± SD			
ACE-Inhibitor or ARB	69 ± 32,9	64,1 ± 36,2	0,08
ACE-Inhibitor/ARB or ARNI	69 ± 32,9	70,4 ± 30,7	0,58
Beta-blocker	39,5 ± 31,8	51,6 ± 29,5	<0,0001
Aldosteron antagonists	27,4 ± 31,6	38,1 ± 32,6	<0,0001
Medication, mean % of maximum dose if treated ± SD			
ACE-Inhibitor or ARB	71,1 ± 31,1 (N=296)	72,4 ± 29,6 (N=271)	0,61
ACE-Inhibitor/ARB or ARNI	71,1 ± 31,1 (N=296)	71,34 ± 29,8 (N=302)	0,92
Beta-blocker	46,9 ± 29,2 (N=257)	53,2 ± 28,2 (N=295)	0,01
Aldosteron antagonists	56,4 ± 20,2 (N=148)	59,4 ± 19,6 (N=196)	0,16
Triple therapy			
Optimal triple therapy §	122 (40)	188 (61,4)	<0,0001
Non-optimal treatment	47 (15,4)	103 (33,7)	<0,0001
	258 (84,6)	203 (66,3)	

The data are presented as means ± standard deviation or as numbers (%).

*Chi-square test or Fisher exact test for percentage and T student test for mean comparison.

§ Optimal triple therapy was defined by taking the 3 reference treatments (ACE-Inhibitor, betablockers and MRA) at a dose representing at least 50% of the maximum recommended dose.

ACE: Angiotensin conversion enzyme; ARB = Angiotensin receptor blocker; ARNI = Angiotensin receptor- neprilysin inhibitor;

Table 3. Clinical endpoints

Endpoint	Implantation: 2004-2009 (N=302)	Implantation: 2014-2018 (N=306)	P*
VA within 2 years, N (%) §	79 (25,9)	33 (10,8)	<0,0001
Efficacy ATP	70 (23)	22 (7,2)	<0,0001
IES	9 (3)	11 (3,6)	
Global mortality within 2 years, N (%) ¶	35 (11,5)	30 (9,8)	0,50
Cardiovascular	23 (65,7)	11 (36,7)	0,02
Noncardiovascular	12 (34,3)	19 (63,3)	
VA or Global mortality within 2 years, N (%) ¶	105 (34,4)	56 (18,3)	<0,0001

The data are presented as averages +/- standard deviation or as numbers (%)

* Using Chi-square test

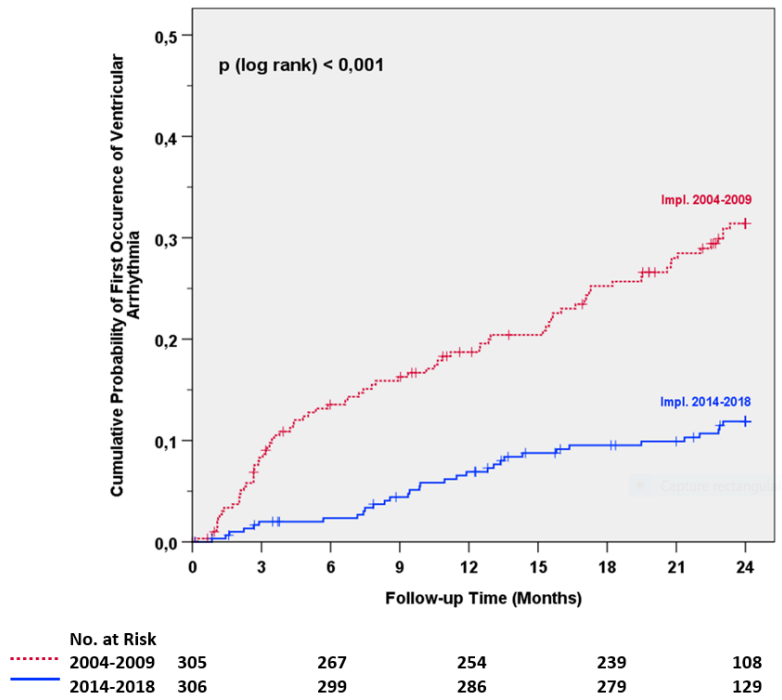
§ Primary endpoint

¶ Secondaries endpoints

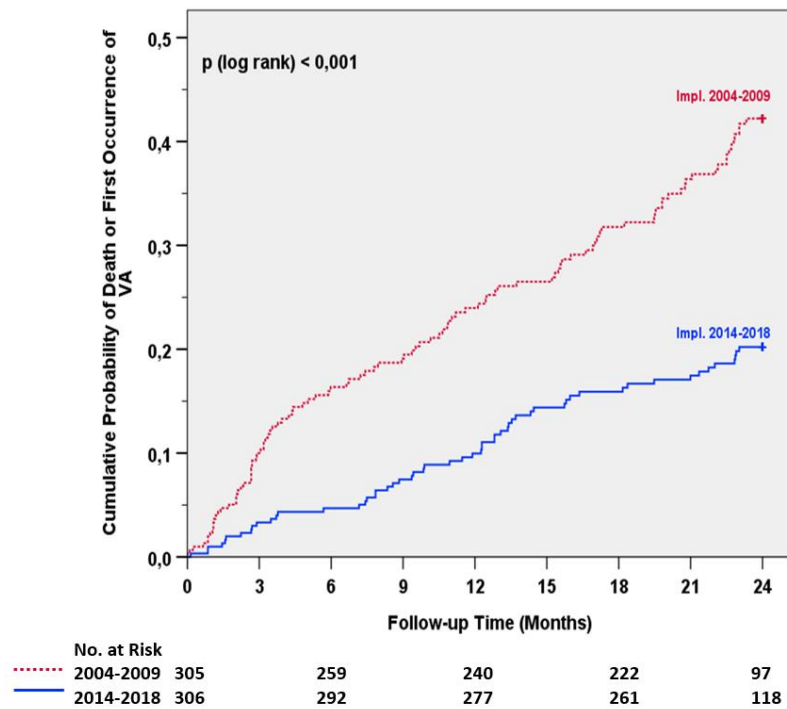
VA: Ventricular arrhythmia; ATP: Antitachycardia pacing; IES: Internal electric shock

Figure 2. Kaplan-Meier curves showing cumulate probability rate according to implantation period:

A. First occurrence of VA



B. First occurrence of VA or Death



C. Occurrence of Death

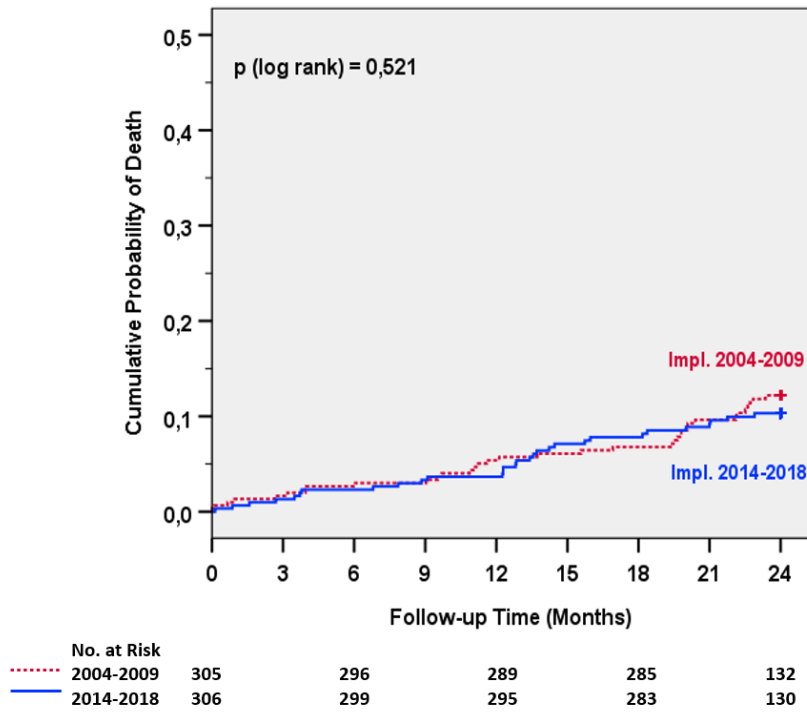


Table 4. Univariable and multivariable analysis about VA and composite endpoint within 2 years

Parameter	Association with VA				Association with VA or all-cause mortality			
	Univariable		Multivariable		Univariable		Multivariable	
	Hazard ratio (95% CI)	p*	Hazard ratio (95% CI)	p*	Hazard ratio (95% CI)	p*	Hazard ratio (95% CI)	p*
Groups (2014-2018 vs. 2004-2009)	0,38 (0,25-0,57)	<0,0001	0,44 (0,29-0,69)	<0,001	0,47 (0,34-0,66)	<0,0001	0,60 (0,43-0,84)	0,003
Age (per year)	0,99 (0,98-1,01)	0,51			1,01 (0,99-1,02)	0,47		
Female Sex	0,82 (0,51-1,33)	0,42			0,85 (0,57-1,26)	0,42		
LVEF (for 1% increase)	0,92 (0,89-0,96)	<0,0001	0,95 (0,91-0,98)	0,006	0,91 (0,88-0,94)	<0,0001	0,92 (0,89-0,95)	<0,0001
NYHA (I-II vs III)	0,72 (0,48-1,07)	0,11			1,47 (1,16-1,87)	<0,0001	0,68 (0,49-0,95)	0,02
Beta-blocker (dosage per 10%)	0,89 (0,84-0,96)	0,001	0,93 (0,87-0,99)	0,026	0,89 (0,84-0,94)	<0,0001	0,91 (0,86-0,96)	0,001
Aldosteron antagonists (dosage per 10%)	0,95 (0,90-1,01)	0,10			0,96 (0,92-1,01)	0,12		
ACE-Inhibitor or ARNI (dosage per 10%)	0,99 (0,93-1,05)	0,74			0,95 (0,90-0,99)	0,02		
CRT (yes vs. no)	1,1 (0,75-1,60)	0,64			1,20 (0,88-1,64)	0,26		
IHD (yes vs. no)	0,74 (0,51-1,1)	0,13			0,797 (0,58-1,10)	0,17		
Revascularization (yes vs. no)	0,60 (0,42-0,88)	0,008	0,68 (0,46-0,99)	0,05	0,68 (0,50-0,93)	0,02		
AF (yes vs. no)	0,96 (0,62-1,49)	0,85			1,69 (1,22-2,35)	0,002	1,62 (1,16-2,25)	0,004
Diabetes mellitus (yes vs. no)	0,54 (0,33-0,87)	0,01			0,66 (0,45-0,97)	0,03		
Hypertension	0,78 (0,54-1,13)	0,18			0,96 (0,70-1,30)	0,77		
CKD	0,86 (0,52-1,40)	0,54			1,40 (0,97-2,01)	0,07		
Loop diuretics	1,56 (1,01-2,42)	0,05			1,91 (1,30-2,79)	0,001		
Statin	0,74 (0,50-1,10)	0,14			0,77 (0,55-1,08)	0,13		
Digoxin	2,41 (1,32-4,39)	0,004			2,47 (1,48-4,14)	0,001		

* Using Cox regression model

VA: Ventricular arrhythmia; LVEF: Left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association; ACE: Angiotensin conversion enzyme; ARNI: Angiotensin receptor- neprilysin inhibitor; CRT: Cardiac resynchronization therapy; IHD: Ischemic heart disease; AF: Atrial fibrillation; CKD: Chronic kidney disease

REFERENCES

1. Moss AJ, Wilber DJ, Brown MW. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002;
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123–1133.
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30–41.
4. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2010; 11.
5. Bardy GH, Boineau R, Johnson G, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 13.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
8. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
9. Konstam M A, Kronenberg M W, Rousseau M F, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation* 1993; 88: 2277–2283.

10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999; 353: 9–13.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
12. Pitt B, Perez A. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 9.
13. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
16. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
17. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–1230.
18. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A Critical Appraisal of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1111–1121.
19. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 41–51.
20. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–989.

21. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13–15.
22. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004; 110: 3760–3765.
23. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, 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* 2003; 41: 1707–1712.
24. Rordorf R, Cornara S, Klersy C, et al. Incidence of appropriate anti-tachycardia therapies after elective generator replacement in patient with heart failure initially implanted with a defibrillator for primary prevention: Results of a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2019; 283: 122–127.
25. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2019; 108: 1074–1082.
26. El-Battrawy I, Pilsinger C, Liebe V, et al. Impact of Sacubitril/Valsartan on the Long-Term Incidence of Ventricular Arrhythmias in Chronic Heart Failure Patients. *J Clin Med*; 8. Epub ahead of print 2 October 2019. DOI: 10.3390/jcm8101582.
27. Boveda S, Narayanan K, Jacob S, et al. Temporal Trends Over a Decade of Defibrillator Therapy for Primary Prevention in Community Practice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28: 666–673.
28. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598–604.
29. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, et al. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 52.

30. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2019; 108: 477–486.
31. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015; 36: 1990–1997.
32. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* 2018; 15: 395–402.
33. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1318–1368.
34. Yap YG, Duong T, Bland JM, et al. Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 2007; 93: 832–836.
35. Whang W, Mittleman MA, Rich DQ, et al. Heart failure and the risk of shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the Triggers Of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *Circulation* 2004; 109: 1386–1391.
36. Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification in dilated cardiomyopathy: climbing the pyramid of knowledge. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1006–1008.

37. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367: 2275–2283.
38. Saeed M, Hanna I, Robotis D, et al. Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 52–59.
39. Clementy N, Pierre B, Lallemand B, 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. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2012; 14: 968–974.
40. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, et al. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147–152.
41. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398–405.
42. Lund LH, Benson L, Ståhlberg M, et al. Age, prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block, and utilization of cardiac resynchronization therapy: findings from 14,713 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1073–1081.
43. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
44. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.

45. Birnie DH, Ha A, Higginson L, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1190–1198.
46. Thomas G, Kim J, Lerman BB. Improving Cardiac Resynchronisation Therapy. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2019; 8: 220–227.
47. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Use in Patients With Comorbidities. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 623–629.
48. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363: 36–44.
49. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1605–1615.
50. Lambiase PD, Barr C, Theuns DAMJ, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1657–1665.
51. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med* 2020; 383: 526–536.

SUPPLEMENTARY APPENDIX

Table S1. Univariable and multivariable analysis about all-cause mortality outcome

Parameter	Univariable	p*	Multivariable	p*
	Hazard ratio (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)	
Groups (2014-2018 vs. 2004-2009)	0,85 (0,52-1,39)	0,52		
Age (per year)	1,02 (1,00-1,05)	0,06		
Female Sex	0,76 (0,41-1,48)	0,44		
LVEF (for 1% increase)	0,91 (0,87-0,96)	<0,0001	0,93 (0,89-0,98)	0,009
NYHA (I-II vs. III)	0,30 (0,19-0,49)	<0,0001	0,38 (0,23-0,62)	<0,0001
Beta-blocker (dosage per 10%)	0,92 (0,85-1,01)	0,06		
Aldosteron antagonists (dosage per 10%)	0,98 (0,91-1,06)	0,69		
ACE-Inhibitor or ARNI (dosage per 10%)	0,90 (0,83-0,97)	0,006	0,92 (0,86-0,99)	0,02
CRT (yes vs. no)	1,57 (0,96-2,55)	0,07		
IHD (yes vs. no)	0,87 (0,52-1,44)	0,58		
Revascularization (yes vs. no)	0,80 (0,49-1,31)	0,37		
AF (yes vs. no)	4,13 (2,53-6,72)	<0,0001	3,62 (2,22-5,91)	<0,0001
Diabetes mellitus (yes vs. no)	0,94 (0,54-1,63)	0,82		
Hypertension	1,32 (0,80-2,18)	0,27		
CKD	2,76 (1,67-4,56)	<0,0001		
Diuretics	2,94 (1,45-5,94)	0,003		
Statin	0,87 (0,51-1,48)	0,6		
Digoxin	2,34 (1,07-5,13)	0,03		

* Using Cox regression model

LVEF: Left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association; ACE: Angiotensin conversion enzyme; ARNI: Angiotensin receptor- neprilysin inhibitor; CRT: Cardiac resynchronization therapy; IHD: Ischemic heart disease; AF: Atrial fibrillation; CKD: Chronic kidney disease

Table S2. Multivariable analysis, association between Triple therapy at optimal dose and endpoints

Adjustment variables	Outcome measure	Optimal tritherapy vs. not	
		Hazard ratio (95% CI)	p*
Implantation Period	VA within 2 years	0,50 (0,28-0,88)	0,02
IP, Age, sex	VA within 2 years	0,49 (0,28-0,86)	0,01
IP, Age, sex, NYHA, LVEF, Revascularization, IHD, CRT	VA within 2 years	0,50 (0,28-0,89)	0,02
Implantation Period	VA or all-cause mortality	0,45 (0,28-0,73)	0,001
IP, Age, sex, NYHA, LVEF, Revascularization, IHD, CRT	VA or all-cause mortality	0,46 (0,28-0,74)	0,001
IP, Age, sex, NYHA, LVEF, Revascularization, IHD, CRT, AF, Diabetes, digoxin	All-cause mortality	0,38 (0,17-0,86)	0,02

* Using Cox regression model

VA: Ventricular arrhythmia; IP: Implantation period; NYHA: New York Heart Association; LVEF: Left ventricular ejection fraction; IHD: Ischemic heart disease; CRT: Cardiac resynchronization therapy; AF: Atrial fibrillation

Table S3. Time elapsed between implantation date and first implantation in same period, and this association with endpoints, Multivariable analysis. Adjustment variables: Age, sex, NYHA, LVEF, Revascularization, IHD, CRT, AF, Diabetes, digoxin, triple therapy

Outcome measured	Time elapsed (per year)	
	Hazard ratio (95% CI)	p*
VA within 2 years, 2004-2009	0,82 (0,67-0,99)	0,04
VA within 2 years, 2014-2018	0,96 (0,66-1,38)	0,82
VA or death, 2004-2009	0,78 (0,66-0,93)	0,005
VA or death, 2014-2018	1,09 (0,82-1,45)	0,55
Death, 2004-2009	0,66 (0,48-0,90)	0,008
Death, 2014-2018	1,07 (0,72-1,59)	0,73

* Using Cox regression model

VA: Ventricular arrhythmia; NYHA: New York Heart Association; LVEF: Left ventricular ejection fraction; IHD: Ischemic heart disease; CRT: Cardiac resynchronization therapy; AF: Atrial fibrillation

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Baisse des événements rythmiques

Dans notre étude monocentrique portant sur 611 patients avec IC systolique implantés d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire, nous constatons une diminution des événements rythmiques en 15 ans. En effet, 26 % des patients implantés entre 2004 et 2009 ont présenté une arythmie ventriculaire dans les 2 ans suivant l'implantation du dispositif contre seulement 11 % des patients implantés plus récemment, entre 2014 et 2018. Cette baisse du taux d'événements rythmiques est à mettre en relation avec la baisse de la mort subite compliquant la dysfonction ventriculaire gauche, sujet central de la méta-analyse de Shen et al ⁸⁹. Cette étude, publiée en 2017, portait sur 40 195 patients qui ont participé à un des 12 essais thérapeutiques sur l'IC systolique menés au cours des 2 dernières décennies. Le taux de mort subite constaté était réduit de 44% si on comparait les patients de la première étude RALES clôturée en 1992 et de l'étude PARADIGM-HF qui s'est achevée en 2014.

Nous voyons que cette baisse du risque rythmique, révélée par la compilation de différents essais cliniques randomisés, est également constatée lorsqu'il s'agit d'un registre concernant la pratique quotidienne au CHU de NANCY.

Un meilleur traitement médical pour un meilleur pronostic rythmique

La principale explication avancée par Shen et al serait une meilleure prise en charge médicale des patients avec IC systolique, notamment sur le plan médicamenteux. Les patients de PARADIGM-HF étaient en effet bien mieux traités que les patients de RALES, notamment pour les bêtabloquants (taux de prescription de 93% contre 11 % seulement). Les mêmes constatations peuvent être établies pour les antagonistes des minéralocorticoïdes entre l'étude SCD-HeFT ⁸⁶ parue en 2005, à la base de l'implantation du DAI en prévention primaire dans la CMD non ischémique, et l'étude DANISH ⁸⁸ 10 ans plus tard (20% contre 58%). Les principales études ont entraîné une évolution des recommandations des grandes sociétés savantes (AHA-ACC et ESC). Elles ont abouti à la mise en avant de la trithérapie par

IEC/bêtabloquants (BB-)/antialdostérone (MRA) puis ARNi/BB-/MRA dans l'IC systolique ^{1,90}. Ces recommandations ont renforcé leur utilisation en routine, expliquant l'effet sur le taux de mort subite dans la vraie vie.

Dans une étude publiée en 2011, Cubbon et al. avaient déjà montré qu'une optimisation du traitement médicamenteux, au fil des études et des années, avait permis une réduction du taux d'événements cardiaques graves chez les patients avec IC systolique, quelle que soit son étiologie ⁹¹. Cette étude comparait 2 cohortes de patients, l'une concernant un suivi entre 1993 et 1995 et l'autre plus récente, sur des patients suivis entre 2006 et 2009. Le traitement était mieux optimisé dans la cohorte la plus récente pour chacune des molécules recommandées, grâce à la publication d'études d'efficacité entre 1995 et 2006. Ainsi, 89% des patients, contre 83 %, étaient traités par IEC/ARA 2 ; la faible différence étant expliquée par des données plus anciennes concernant le bénéfice des IEC dans l'IC systolique. En revanche, la différence était beaucoup plus marquée pour les bêtabloquants (80% contre 8,5%) et les antialdostérones (0% contre 36%), dont les études princeps dataient de la fin des années 90's et début des années 2000. Les résultats de cette comparaison de 2 cohortes tendaient vers une réduction de la mortalité toute cause passant de 12,5% à 7,8%, soit une diminution relative du risque de 38%. Le risque de mort subite était plus largement diminué passant de 33,6 à 12,7%. Ces résultats étaient constatés indépendamment de la présence ou non d'un DAI.

Ce type d'étude est à mettre en relation avec notre travail qui met en avant une évolution similaire des thérapeutiques médicamenteuses en 15 ans. En effet, nous constatons également une prescription plus systématique des bêtabloquants et antialdostérones dans la cohorte la plus récente. La prescription d'IEC était difficilement comparable, car faussée dans la deuxième cohorte par l'utilisation du sacubitril-valsartan chez 10% des patients. Finalement, en tenant compte de ces patients, les taux de prescription étaient similaires (98% contre 97%). Outre leur effet bénéfique sur la mortalité dans les études princeps, leur utilisation optimale dans la vraie vie permet d'avoir un impact sur le taux de mort subite ^{92,93}. Pour les antialdostérones, l'étude RALES ³³, publiée en 1999, n'avait pas entraîné d'augmentation de leur prescription qui concernait alors moins de 50% des patients, notamment à cause de données sur le risque d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie ayant suivi la publication de l'étude ⁹⁴⁻⁹⁶. Ce sont les études EPHEsus en 2003⁹⁷ et

EMPHASIS en 2011³⁵ qui ont permis de remettre cette classe thérapeutique sur le devant de la scène à travers une évolution des recommandations, obtenant un niveau de preuve 1A en complément des IEC et BB-. La méta-analyse de Rossello et al⁹⁸ publiée en 2019 a montré une réduction du risque de mort subite de 23% avec l'utilisation des antialdostérones en analysant les études EMPHASIS/EPHESUS et RALES. Si le bénéfice au long cours des antialdostérones est clairement établi, la précocité de leur introduction s'avère également très importante. Girerd et al⁹⁹ avaient montré, dans une analyse post hoc d'EMPHASIS, qu'une introduction précoce après une décompensation était associée à un meilleur pronostic. Mais malgré ces données robustes, les habitudes de prescription peinent à évoluer et il s'agit encore de la classe thérapeutique la moins prescrite. Dans l'étude PARADIGM-HF, seuls 50% des patients étaient traités par MRA malgré une dyspnée NYHA II sous IEC et BB-. Dans la vraie vie, leur utilisation est sensiblement plus faible : dans une publication de Juillière et al¹⁰⁰ en 2014, basée sur les données de la cohorte française ODIN, seulement 35% des patients étaient traités par un antialdostérose.

Plus récemment, une nouvelle classe thérapeutique correspondant à l'association d'un ARA2 et d'un inhibiteur de la néprilysine (sacubitril/valsartan), est venue étoffer l'arsenal thérapeutique dans l'IC systolique. Cette association a été comparée à un IEC chez des patients en classe II de la NYHA avec une FEVG < 35% dans l'étude PARADIGM-HF³⁶ publiée en 2014. Cette étude portant sur plus de 8000 patients a montré une diminution de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toute cause dans le bras sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril. Seulement 15% des patients étaient porteurs d'un DAI. Les résultats publiés en 2015 par Desai et al¹⁰¹ dans une étude post hoc de PARADIGM montraient que l'association sacubitril/valsartan diminuait significativement la mortalité par insuffisance cardiaque congestive, mais également la mortalité rythmique. Ces données confirment l'importance du traitement pharmacologique dans la prévention de la mort subite. Les traitements de fond de l'IC inhibant le SRAA préviennent le remodelage ventriculaire gauche et la fibrose qui font le lit des troubles du rythme ventriculaire. L'effet est donc préventif dans la majorité des cas. Mais une étude prospective publiée en 2018, incluant 120 patients HFREF, symptomatiques (NYHA ≥ II) et porteurs d'un DAI, a montré une réduction significative du nombre de

tachycardies ventriculaires soutenues ou non soutenues et de chocs appropriés après l'introduction de la combinaison Sacubitril-Valsartan comparativement à la prise d'IEC avant son introduction³⁸. Une étude observationnelle et rétrospective publiée en 2019 et portant sur 151 patients a constaté des résultats similaires¹⁰². Ces données montrent l'effet dynamique du traitement sur le déclenchement et le maintien des troubles du rythme ventriculaire. Les auteurs de ces travaux émettent l'hypothèse que ce traitement diminue la contrainte pariétale et le stress mécanique qui fait le lit de l'hyperexcitabilité ventriculaire et des TV soutenues^{103,104}. Bien entendu, le développement de la fibrose semble moins important sous sacubitril/valsartan que sous IEC, ce qui peut également expliquer ces résultats. Mais d'autres pistes sont possibles, car cette association semble entraîner une diminution de l'espace QT et d'autres indices de repolarisation associés à la survenue de troubles du rythme ventriculaire¹⁰⁵. Enfin, grâce aux propriétés diurétique et natriurétique de l'association sacubitril/valsartan, ils permettent une réduction des posologies de furosémide, traitement associé à des variations potassiques proarythmogènes. De plus, les peptides natriurétiques réduisent le tonus sympathique lui-même impliqué dans l'entretien des arythmies ventriculaires¹⁰⁶.

Ces résultats montrent l'impact crucial à court et moyen terme des traitements de fond de l'IC systolique. Une optimisation de la prise en charge thérapeutique est donc un objectif raisonnable et réalisable pour une meilleure prévention de la mort subite. Cela pourrait passer par une administration plus précoce des thérapeutiques, notamment en milieu hospitalier, favorisée par le développement d'unités expertes : les Heart Team. Un autre objectif serait de favoriser les échanges ville-hôpital pour permettre une meilleure gestion des traitements, à travers une titration des doses jusqu'aux posologies cibles^{99,107,108}. Il est donc vraisemblable que dans les prochaines années, une meilleure couverture thérapeutique des patients avec IC systolique permette une réduction encore plus importante du risque de mort subite¹⁰⁹.

La prise en charge de la cardiopathie ischémique

D'un côté, le risque rythmique est connu pour être plus important dans la cardiopathie ischémique (CMI) que dans les cardiopathies non ischémiques⁶⁰. D'un autre côté, de nombreuses évolutions dans la prise en charge des CMI stables et

des infarctus du myocarde ont permis une diminution nette de la mortalité. Tout d'abord, le traitement médicamenteux a montré un effet positif dans la prévention de la mort subite dans la CMI spécifiquement, qu'il s'agisse des traitements antiagrégant plaquettaires¹¹⁰, des IEC, bêtabloquants ou MRA⁹⁷. Pour cette dernière classe, des données plus récentes suggèrent que c'est leur administration précoce, dans les 7 jours suivant un infarctus du myocarde avec FEVG <40%, qui permet un impact maximal sur la mortalité toute cause (-31%) et sur la mort subite (-34%)¹¹¹. L'explication serait une sécrétion moindre de facteurs pro-fibrose habituellement responsables d'un remodelage irréversible du myocarde, substrat potentiel à des troubles du rythme ventriculaire graves^{112,113}. Dans les années à venir, le pronostic des patients avec dysfonction VG en post infarctus pourrait être transformé par l'utilisation du sacubitril/valsartan en première intention, selon les résultats de l'étude en cours PARADISE-MI attendus en 2021.

Ensuite, la revascularisation myocardique a également permis une amélioration du pronostic, qu'elle soit à la phase aiguë d'un syndrome coronaire ou à la phase chronique, suite à la découverte d'une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique. À la phase aiguë, le pronostic des patients a changé grâce au développement de l'angioplastie primaire¹¹⁴⁻¹¹⁷, particulièrement dans le syndrome coronarien aigu avec élévation persistante du segment ST (témoignant d'une nécrose transmurale en cours de constitution). L'amélioration des techniques de désobstruction et surtout le raccourcissement des délais de reperfusion (grâce à la synergie des prises en charge préhospitalière et hospitalière) ont permis une diminution de la taille de la zone myocardique nécrosée, principal substrat des arythmies ventriculaires. À la phase chronique, la revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien a également amélioré le pronostic rythmique des patients^{118,119}. L'étude STICHES¹¹⁹, publiée en 2016, a montré une diminution de la mortalité cardiovasculaire chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche avec FEVG < 35% associée à des sténoses coronaires significatives revascularisées par pontages. Le critère de mortalité cardiovasculaire incluait les morts subites. L'étude détaillée des causes de décès a fait l'objet d'une publication spécifique¹²⁰. Carson et al avaient montré une diminution significative de la mort subite chez les patients avec IC revascularisés par pontages (HR : 0.73; 95% IC : 0.54 to 0.99; p = 0.041). Les auteurs avaient constaté que le bénéfice sur la mort subite ne survenait

qu'après 24 mois. Fait intéressant, l'étude qui était négative à 3 ans sur son critère principal de jugement a montré un effet significatif grâce à une extension du suivi à presque 10 ans, témoignant d'un bénéfice à long terme de ce genre de prise en charge. Ceci pourrait expliquer une partie de nos résultats.

Indépendamment donc de la prise en charge médicamenteuse spécifique de la cardiopathie ischémique, la revascularisation myocardique à la phase aiguë et chronique a également progressé, participant à l'amélioration du pronostic rythmique des patients. Néanmoins, les phénomènes de remodelage et de fibrose impliqués entraînent des bénéfices étalés dans le temps, pouvant constituer un facteur confondant dans l'identification des mécanismes expliquant la diminution des arythmies ventriculaires.

Modification du profil des patients et de la mortalité dans l'HFReF

Dans notre étude, la mortalité à 2 ans n'était pas significativement diminuée chez les patients les plus récemment implantés. Ceci peut être expliqué par une plus grande proportion de décès de causes non cardiovasculaires (63% vs 34%). En effet, le pronostic des patients HFReF s'étant amélioré avec l'évolution des thérapeutiques, l'âge moyen a augmenté ¹²¹ ainsi que le nombre de comorbidités, représentant la majorité des décès chez ces patients, devant le risque de mort subite. Ce sont également les conclusions des auteurs de l'étude DANISH ⁸⁸ pour expliquer l'absence de bénéfice sur la mortalité globale des patients implantés d'un DAI en prévention primaire dans les cardiopathies non ischémiques.

La place du DAI endocavitaire

Le défibrillateur automatique implantable a été créé pour répondre au problème posé par le risque de mort subite d'origine rythmique et a prouvé son efficacité en prévention secondaire puis en prévention primaire, d'abord dans la cardiopathie ischémique ⁶³ puis dans l'HFReF en général ^{86,122}.

Pourtant, le taux de complications liées au défibrillateur implantable n'est pas négligeable. C'est le constat fait dans une méta-analyse de 5 études randomisées montrant un taux de complication à seulement 30 jours de 4% pour les DAI simple

chambre. Ce chiffre s'élevait à 18% lorsqu'il y était associé un système de resynchronisation cardiaque. Ces complications étaient principalement représentées par les déplacements de sonde et les infections précoces ¹²³. À plus long terme, on estime le taux de réintervention, remplacement du dispositif pour usure mis à part, à 20% à 3 ans, quelle que soit la nature du dispositif implanté, notamment dans la situation de prévention primaire ¹²⁴.

L'étude DANISH⁸⁸ a amorcé les questionnements sur le DAI pour tous, la réduction de la mort subite ne permettant pas une diminution de la mortalité globale. L'analyse en sous-groupe avait confirmé un bénéfice du DAI chez les patients les plus jeunes (<68 ans). Au contraire, un excès de mortalité était constaté chez les plus âgés, au-delà de 69 ans, chez qui les causes de décès étaient probablement dominées par des causes non cardiaques. Les recommandations des sociétés savantes n'ont à ce jour pas été modifiées. Un consensus d'experts propose de ne pas implanter de DAI chez les patients de plus de 70 ans avec une CMD. Ils suggèrent une absence potentielle de bénéfice de l'implantation d'un défibrillateur chez les patients les plus graves (stade III-IV de la NYHA ou NT-pro BNP chroniquement supérieur à 1000 pg/ml ou dysfonction ventriculaire droite). Pour ces derniers qui présenteraient des QRS larges, l'implantation d'un stimulateur cardiaque triple chambre à la place d'un DAI n'est pas associée à un sur risque de mortalité. Enfin pour ces experts, il ne semble pas bénéfique d'implanter un DAI chez des patients avec des comorbidités importantes rendant le risque de mortalité par une autre cause supérieur au risque rythmique ¹²⁵. Ces comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont l'insuffisance rénale, la bronchite chronique obstructive ou les néoplasies.

Pour mieux sélectionner les patients, de nouveaux critères d'estimation du risque rythmique doivent être considérés en plus de la NYHA et de la fraction d'éjection. Plusieurs pistes ont déjà été explorées dans ce sens : les anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) traduisant l'instabilité électrique, comme l'alternance de l'onde T ; les facteurs génétiques ; la taille de la cicatrice en IRM ou en médecine nucléaire^{126,127} ; l'évaluation de la dénervation sympathique cardiaque globale ou régionale par la scintigraphie au ¹²³mIBG ; les anomalies du système nerveux autonome explorées entre autres par le test du baroréflexe. Mais actuellement, en l'absence de résultats et données plus solides, seules la FEVG et la NYHA

apparaissent comme critères de sélection des patients pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans les dernières recommandations.

La place du DAI sous-cutané

La prévention de la mort subite d'origine cardiaque a été révolutionnée par l'apparition du DAI dès les années 80. Sa conception et sa technique d'implantation se sont considérablement améliorées au cours du temps. Mais malgré toutes ces optimisations matérielles, la position endocavitaire des sondes demeure le talon d'Achille du système. En effet, deux problèmes majeurs ont émergé concernant les sondes : tout d'abord, le risque infectieux lié à l'implantation ou aux manipulations de la loge pectorale est grevé d'une morbi-mortalité importante, notamment en cas d'endocardite infectieuse dont le taux de mortalité peut atteindre 30% des patients¹²⁸. Ensuite, l'usure ou la rupture des sondes peuvent avoir des conséquences parfois désastreuses. On estime le taux de fracture de sonde entre 3,5 et 4,3% à 10 ans¹²⁹. C'est sur ces considérations qu'a été mis au point au début des années 2010 un système de défibrillation entièrement sous-cutané. La première étude étudiant ce système date de 2010 sur 55 patients¹³⁰ et sa première implantation en France remonte à 2012. Les recommandations actuelles sont basées sur les données de 2 principaux registres que sont IDE¹³¹ et EFFORTLESS¹³² portant respectivement sur 321 et 427 patients¹³³. D'après ces analyses, le DAI sous-cutané permet une réduction des arythmies ventriculaires quasi certaine au deuxième choc (98,2%). Le taux de complications est estimé à 11% à 3 ans. À l'implantation, le boîtier est placé au niveau de la paroi latérale gauche du thorax entre les 5e et 7e espaces intercostaux. La sonde est entièrement sous-cutanée par tunnellisation avec le coil de défibrillation au niveau d'une ligne latérosternale gauche.

Le boîtier est plus volumineux, même si la taille s'est réduite depuis le premier modèle, par rapport à un dispositif endocavitaire à cause de la puissance de choc nécessaire pour une défibrillation efficace (80 J vs 40 J). Les 2 autres défauts majeurs sont liés à la position de la sonde à distance des cavités cardiaques, rendant impossible la stimulation ventriculaire en cas de trouble conducteur et la stimulation anti-tachycardique, thérapie moins douloureuse et énergiquement moins coûteuse que le choc électrique en cas de TV non syncopale.

C'est ce dernier point qui est considéré en pratique clinique comme la principale limite du dispositif entièrement sous-cutané et qui est à mettre en perspective avec les résultats suggérés par notre étude. En effet, nous observons une réduction significative du taux de tachycardies ventriculaires traitées par CEI ou par ATP en 15 ans chez les patients implantés en prévention primaire. La nécessité de recours à l'ATP paraît donc réduite chez ces patients grâce aux progrès dans la prise en charge médicamenteuse de l'IC. De plus, le DAI sous-cutané est efficace dans la prévention de la mort subite tout en étant associé à un taux de complications moindre par rapport aux dispositifs intra cavitaires¹³⁴. Son utilisation chez les patients à plus faible risque rythmique, notamment les patients jeunes porteurs d'une cardiopathie non ischémique, paraît tout à fait licite et pourrait faire l'objet d'une attention particulière lors de l'élaboration des prochaines recommandations. L'étude PREATORIAN, publiée récemment, est une étude de non-infériorité comparant le DAI sous-cutané au DAI endocavitaire dans le cadre des indications de ce dernier en prévention primaire et secondaire sans indication de stimulation¹³⁵. Il s'agit du premier essai randomisé comparant les 2 dispositifs. Sur les 849 patients recrutés présentant une indication de classe I ou IIa pour un DAI, il a été montré qu'il n'y avait pas de différence sur la survie avec un taux moindre de complications liées aux sondes et de réimplantations pour infection.

Concernant la limite liée à l'absence de stimulation anti-tachycardique, le DAI sous-cutané n'a pas dit son dernier mot. En effet, ces dernières années ont permis le développement de stimulateurs cardiaques sans sonde, placés au niveau du ventricule droit par voie veineuse fémorale, théoriquement dénués de complications infectieuses endocardiques. Actuellement, aucune société n'a réussi à développer conjointement un défibrillateur entièrement sous-cutané et un stimulateur cardiaque sans sonde. Mais la société Boston Scientifique qui commercialise actuellement le seul défibrillateur sous-cutané a annoncé le développement d'un stimulateur sans sonde qui pourra communiquer avec le DAI sous cutané, offrant donc la possibilité de délivrer si besoin des séquences de stimulation anti-tachycardiques. Néanmoins, les modalités techniques ne sont encore pas divulguées publiquement ni les échéances de commercialisation. L'association d'un DAI sous-cutané avec ces nouvelles générations de stimulateur cardiaque sans sonde permettrait de résoudre cette absence d'ATP ou de stimulation ventriculaire¹³⁶. Elle offrirait donc la

possibilité d'implanter ces dispositifs concomitamment chez des patients jeunes en prévention secondaire (TV soutenues). Une implantation différée pourrait s'envisager chez les patients en prévention primaire ; le pacemaker sans sonde ne serait alors implanté que dans un deuxième temps, en cas de survenue d'une TV soutenue détectée et prise en charge par le DAI sous-cutané. Plus récemment encore sont apparus des pacemakers sans sonde dits AV, c'est-à-dire avec écoute auriculaire en plus de la stimulation ventriculaire, l'écoute atriale distincte de la détection ventriculaire pouvant améliorer la discrimination en cas de TSV. Ne manque plus aujourd'hui que la perspective d'une resynchronisation cardiaque sans sonde endocavitaire associée à une prévention du risque rythmique par un DAI sous-cutané...

Limites de notre étude

La première limite de cette étude réside évidemment sur son caractère rétrospectif et observationnel, diminuant sa puissance statistique et ne permettant pas le recueil exhaustif des données. Ce design est responsable d'un biais significatif en ce qui concerne les caractéristiques dans les 2 groupes puisqu'on observe une FEVG et une classe fonctionnelle NYHA significativement meilleure dans le second groupe, expliquant en partie les résultats obtenus. Certains événements rythmiques et thérapies délivrées par le DAI n'ont été recensés que sur les faits rapportés dans les courriers, sans confirmation rigoureuse, par défaut de compte rendu du DAI (au moment de l'épisode ou après) disponible et l'absence de suivi en télécardiologie. Enfin, l'ensemble des données relatives au traitement qui ont été recueillies à la sortie des patients ont certainement été modifiées au cours du suivi. Les traitements ont pu être mieux optimisés par la suite, notamment dans les dernières années avec l'utilisation en routine du sacubitril/valsartan.

CONCLUSION GENERALE

Notre étude confirme dans une cohorte de « vraie vie » la diminution du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite. La primo-implantation d'un DAI en prévention primaire permet de réduire la mort subite chez ces patients, comme l'ont démontré de nombreuses études randomisées solides. Mais son bénéfice paraît amoindri pour une certaine population de patients et parallèlement, il existe une morbidité certaine liée au dispositif. La prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite évolue sans cesse et nous pouvons donc nous attendre à une diminution encore plus importante de ce risque rythmique dans un futur proche. L'avenir sera donc de mieux sélectionner les patients qui bénéficieront de cette implantation. Le défibrillateur sous-cutané permettrait de répondre à certains des problèmes posés par le matériel endocavitaire et pourrait constituer l'alternative de choix, ce d'autant que la technologie ne cesse d'évoluer et fait espérer une polyvalence similaire au DAI classique, mais à moindre risque. Entre diminution des arythmies ventriculaires, amélioration globale du pronostic des patients insuffisants cardiaques et progrès techniques, la prévention de la mort subite reste donc un sujet d'actualité avec une ébauche de remise en question des études pivots qui datent de presque 20 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
2. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30–41.
3. Insuffisance cardiaque- Santé Publique France, /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque (accessed 26 June 2020).
4. Classes of Heart Failure | American Heart Association, <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure> (accessed 26 June 2020).
5. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646–659.
6. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl* 2017; 390: 400–414.
7. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011; 124: 2865–2873.
8. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112: 437–445.
9. Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312: 222.

10. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess Winch Engl* 2009; 13: 1–207, iii.
11. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350: h910.
12. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824–839.
13. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635–641.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.e14.
15. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016; 37: 1850–1858.
16. Broch K, Andreassen AK, Hopp E, et al. Results of comprehensive diagnostic work-up in 'idiopathic' dilated cardiomyopathy. *Open Heart*, 2. Epub ahead of print 9 October 2015. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000271.
17. White RD, Patel MR, Abbara S, et al. 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR Appropriate Utilization of Cardiovascular Imaging in Heart Failure: An Executive Summary: A Joint Report of the ACR Appropriateness Criteria® Committee and the ACCF Appropriate Use Criteria Task Force. *J Am Coll Radiol* 2013; 10: 493–500.

18. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1914–1931.
19. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8: 1308–1339.
20. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
21. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, et al. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
22. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312–2318.
23. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
24. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–691.
25. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl* 2003; 362: 772–776.

26. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
27. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 1999; 353: 9–13.
28. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
29. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.
30. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2001; 357: 1385–1390.
31. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30: 2186–2192.
32. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
33. Pitt B, Perez A. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 9.
34. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79–87.

35. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
36. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
37. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*; 9. Epub ahead of print March 2016. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
38. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* 2018; 15: 395–402.
39. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36: 1831–1838.
40. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 115: 901–906.
41. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
42. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010; 376: 875–885.
43. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1938–1945.

44. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–2150.
45. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–1549.
46. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.
47. Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 765–773.
48. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart Br Card Soc* 2011; 97: 1520–1527.
49. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2006; 25: 1024–1042.
50. Brembilla-Perrot B. Tachycardies ventriculaires. *EMC - Cardiol* 2008; 3: 1–17.
51. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–1583.
52. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/> (accessed 16 June 2020).
53. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, et al. Mort subite de l'adulte : une meilleure compréhension pour une meilleure prévention. *J Eur Urgences Réanimation* 2017; 29: 327–336.

54. Jouven X, Bougouin W, Karam N, et al. [Epidemiology of sudden cardiac death: data from the Paris-Sudden Death Expertise Center registry]. *Rev Prat* 2015; 65: 916–918.
55. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867.
56. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473–1482.
57. Sinha SK, Crain B, Flickinger K, et al. Clinical Inferences of Cardiovascular Implantable Electronic Device Analysis at Autopsy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1255–1264.
58. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 194–203.
59. Nikolaidou T, Johnson MJ, Ghosh JM, et al. Postmortem ICD interrogation in mode of death classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 573–583.
60. Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 116–122.
61. Bänsch Dietmar, Antz Matthias, Boczor Sigrid, et al. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1453–1458.
62. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Heart Failure: Will the Solution Be Shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1589–1597.

63. Moss AJ, Wilber DJ, Brown MW. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002; 7.
64. Whang W, Mittleman MA, Rich DQ, et al. Heart failure and the risk of shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the Triggers Of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *Circulation* 2004; 109: 1386–1391.
65. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
66. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Frequency of sudden cardiac death among acute myocardial infarction survivors with optimized medical and revascularization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 480–484.
67. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117: 462–469.
68. Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2010; 375: 31–40.
69. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 1427–1436.
70. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Survival Benefit of the Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Among Older Patients: Does Age Matter? An Analysis of Pooled Data From 5 Clinical Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 179–186.
71. Miller RJH, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015; 31: 792–799.

72. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071–2078.
73. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1009–1017.
74. Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, et al. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 796–801.
75. Gulizia MM, Piraino L, Scherillo M, et al. A randomized study to compare ramp versus burst antitachycardia pacing therapies to treat fast ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators: the PITAGORA ICD trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 146–153.
76. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004; 110: 2591–2596.
77. Masiero S, Connolly SJ, Birnie D, et al. Wound haematoma following defibrillator implantation: incidence and predictors in the Shockless Implant Evaluation (SIMPLE) trial. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2017; 19: 1002–1006.
78. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our ‘real-world’ data an underestimation? *Open Heart* 2015; 2: e000198.

79. Defaye P, Boveda S, Klug D, et al. Dual- vs. single-chamber defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: long-term follow-up of the Défibrillateur Automatique Implantable-Prévention Primaire registry. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2017; 19: 1478–1484.
80. Ruwald A-C, Schuger C, Moss AJ, et al. Mortality reduction in relation to implantable cardioverter defibrillator programming in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 785–792.
81. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367: 2275–2283.
82. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–1940.
83. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, et al. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002; 106: 233–238.
84. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481–2488.
85. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–2158.
86. Bardy GH, Boineau R, Johnson G, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 13.
87. Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction $<$ or $=$ 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2005; 111: 2537–2549; discussion 2537-2549.

88. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–1230.
89. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 41–51.
90. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. 88.
91. Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 396–403.
92. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598–604.
93. Al-Gobari M, Khatib CE, Pillon F, et al. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 52.
94. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.
95. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009; 302: 1658–1665.
96. Guglin M, Awad KE, Polavaram L, et al. Aldosterone antagonists: the most underutilized class of heart failure medications. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv* 2007; 7: 75–79.
97. Bertram P, Willem R, Faiez Z, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 13.

98. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2019; 108: 477–486.
99. Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2310–2317.
100. Juillière Y, Suty-Selton C, Riant E, et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 21–32.
101. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015; 36: 1990–1997.
102. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2019; 108: 1074–1082.
103. Wang Z, Taylor LK, Denney WD, et al. Initiation of ventricular extrasystoles by myocardial stretch in chronically dilated and failing canine left ventricle. *Circulation* 1994; 90: 2022–2031.
104. Alter P, Rupp H, Rominger MB, et al. Relation of B-type natriuretic peptide to left ventricular wall stress as assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with dilated cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 790–799.
105. Okutucu S, Sabanoglu C, Yetis Sayin B, et al. Switching from ramipril to sacubitril/valsartan favorably alters electrocardiographic indices of ventricular repolarization in heart failure with reduced ejection fraction. *Acta Cardiol* 2020; 75: 20–25.
106. Kalla M, Herring N, Paterson DJ. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Auton Neurosci Basic Clin* 2016; 199: 29–37.

107. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007; 153: 82.e1–11.
108. Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, et al. A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications. *Am Heart J* 2005; 149: 737–743.
109. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J* 2011; 161: 1024-1030.e3.
110. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
111. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEBUS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1099–1105.
112. Stienen S, Rossignol P, Barros A, et al. Determinants of anti-fibrotic response to mineralocorticoid receptor antagonist therapy: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEBUS) and Early Eplerenone Treatment in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction without Heart Failure (REMINDER) trials. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 2020; 109: 194–204.
113. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581–2588.
114. Funaro S, La Torre G, Madonna M, et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J* 2009; 30: 566–575.

115. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 304: 763–771.
116. Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, et al. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention--is it necessary? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 528–536.
117. Sousa-Uva M, Neumann F-J, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2019; 55: 4–90.
118. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, et al. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 267–273.
119. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511–1520.
120. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 400–408.
121. De Peretti C, Juillière Y, Danchin N. Prevalence and functional status of coronary heart diseases and heart failure in the adult population in France: contribution of the “Disabilities and Health” cross-sectional surveys. *Bull Epidemiol Hebd* 2014 9–10: 172–81.
122. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2004; 292: 2874–2879.
123. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 935–941.

124. Hawkins NM, Grubisic M, Andrade JG, et al. Long-term complications, reoperations and survival following cardioverter-defibrillator implant. *Heart Br Card Soc* 2018; 104: 237–243.
125. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169–1186.
126. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35: 1642–1651.
127. Malhotra S, Canty JM. Life-Threatening Ventricular Arrhythmias: Current Role of Imaging in Diagnosis and Risk Assessment. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2016; 23: 1322–1334.
128. Tarakji KG, Wazni OM, Harb S, et al. Risk factors for 1-year mortality among patients with cardiac implantable electronic device infection undergoing transvenous lead extraction: the impact of the infection type and the presence of vegetation on survival. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2014; 16: 1490–1495.
129. Willcox ME, Prutkin JM, Bardy GH. Recent developments in the subcutaneous ICD. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 526–535.
130. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363: 36–44.
131. Weiss R, Knight BP, Gold MR, et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation* 2013; 128: 944–953.
132. Lambiase PD, Barr C, Theuns DAMJ, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1657–1665.

133. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1605–1615.
134. Lambiase PD, Gold MR, Hood M, et al. Evaluation of subcutaneous ICD early performance in hypertrophic cardiomyopathy from the pooled EFFORTLESS and IDE cohorts. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1066–1074.
135. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med* 2020; 383: 526–536.
136. Tjong FVY, Brouwer TF, Kooiman KM, et al. . *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1865–1866.

VU

NANCY, le 13 juillet 2020

Le Président de Thèse

Professeur Nicolas SADOUL

NANCY, le 16 juillet 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 11262C

NANCY, le 22 juillet 2020

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Depuis la publication de l'étude MADIT II, le défibrillateur automatique implantable (DAI) constitue la pierre angulaire dans la prévention de la mort subite (MS) chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec FEVG réduite (HFrEF). Mais le risque de MS a considérablement diminué ces dernières années.

Objectif : L'objectif de l'étude était de comparer le taux d'arythmies ventriculaires (AV) entre deux cohortes de patients avec HFrEF implanté d'un DAI en prévention primaire dans la période post-MADIT II et 10 ans plus tard. Nous avons également essayé d'identifier les facteurs associés à la variation du taux d'AV.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective et monocentrique portant sur les patients porteurs d'une HFrEF et implantés d'un en prévention primaire au CHU de NANCY. Les patients ont été divisés en deux groupes selon l'année d'implantation : 2004-2009 et 2014-2018. Le critère de jugement principal était l'apparition d'une arythmie ventriculaire traitée dans les deux ans suivant l'implantation. Les critères secondaires comprenaient la mortalité à 2 ans et un critère d'évaluation composite des arythmies ventriculaires et décès à 2 ans.

Résultats : 611 patients ont été analysés ; 305 pour une implantation entre 2004 et 2009 et 306 entre 2014 et 2018. Deux ans après l'implantation, 33 patients (10,8 %) ont présenté une arythmie ventriculaire au cours de la deuxième période d'implantation contre 79 patients (25,9 %) au cours de la première période. Une trithérapie optimale, une dose plus élevée de bêtabloquant, une meilleure FEVG et une revascularisation étaient associées à ce risque. En revanche, la mortalité globale n'a pas été réduite de manière significative, avec une augmentation de la part de la mortalité non cardiovasculaire. Une diminution des arythmies ventriculaires et du critère d'évaluation composite pouvait déjà être observée au sein même de la première période.

Conclusion : Cette étude confirme que le risque rythmique a considérablement diminué ces 15-20 dernières années avec une diminution du taux d'arythmies ventriculaires chez les patients porteurs d'un DAI en prévention primaire. Cependant, les causes de cette diminution restent incertaines et d'origine probablement multifactorielle.

TITRE EN ANGLAIS: Rhythmic risk evolution in HFrEF patients with a primary prevention ICD: A French single center experience in a real-life cohort.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - Spécialité cardiologie - Année 2020.

MOTS CLEFS : HFrEF ; ICD ; Ventricular arrhythmia ; Sudden death ; therapy ; primary prevention

INTITULÉ ET ADRESSE :

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-lès-Nancy
