



UNIVERSITE DE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque systolique
d'origine non ischémique**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 12 avril 2018 à 18h
au Pôle Recherche
Par Thomas Mercier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe Bauters

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Didier Klug

Monsieur le Professeur Nicolas Lamblin

Madame le Docteur Christelle Marquié

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Pascal de Groot

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA II	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AMR	antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes
ARP	activité rénine plasmatique
ATP	anti-tachycardie pacing
BBG	bloc de branche gauche
BNP	brain natriuretic peptide
BPM	battements par minute
CEI	choc électrique interne
Cl cr	clairance de la créatinine
CRT-P	resynchronisation cardiaque couplée à un pacemaker
CRT-D	resynchronisation cardiaque couplée à un défibrillateur
DAI	défibrillateur automatique implantable
DC	décès
DCCV	décès cardiovasculaire
DC ICC	décès hémodynamique
DTDVG	diamètre télédiastolique du ventricule gauche
DTI	doppler tissulaire
DTSVG	diamètre télésystolique du ventricule gauche
ECG	électrocardiogramme
ESC	european society of cardiology
ETT	échographie cardiaque transthoracique
EVR	événement rythmique
FC	fréquence cardiaque

FEVD	fraction d'éjection du ventricule droit
FEVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
HR	« Hazard ratio »
IC95%	intervalle de confiance à 95%
IDM	infarctus du myocarde
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
NICM	cardiomyopathie d'origine non ischémique
NYHA	New York Heart Association
OD / OG	oreillette droite / oreillette gauche
OR	« Odds ratio »
PAPs	pression artérielle pulmonaire systolique
ROC	« Receiver operating characteristic »
RR	risque relatif
S	seconde
SD	déviatiion standard
TAs	tension artérielle systolique
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TDM	temps de décélération de l'onde E mitrale
TRIV	temps de relaxation isovolumique
VD	ventricule droit
VG	ventricule gauche
VO ₂	consommation en oxygène
VTDVG	volume télédiastolique du ventricule gauche
VTI	intégrale temps vitesse
VTSVG	volume télésystolique du ventricule gauche
%VO ₂	pourcentage maximal de la VO ₂ théorique

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION	3
A. Epidémiologie et classification de l'insuffisance cardiaque	3
B. Mort subite et insuffisance cardiaque	4
C. Défibrillateur automatique implantable et niveau de preuve actuel.....	5
D. Nécessité d'une nouvelle stratégie d'évaluation du risque rythmique.....	7
MATERIELS ET METHODES	9
A. Population d'étude	9
1- Critères d'inclusion	9
a. Dysfonction systolique du ventricule gauche.....	9
b. Origine non ischémique de la cardiopathie.....	9
c. Stabilité de la cardiopathie et traitement médical optimal.....	10
d. Bilan pronostique de l'insuffisance cardiaque.....	10
2- Critères d'exclusion	10
3- Recueil des données et bilan pronostique	11
a. Données cliniques	11
b. Etiologie de la cardiopathie	11
c. Données biologiques	12
d. Echographie cardiaque.....	12
e. Angioscintigraphie myocardique.....	13
f. ECG et Holter	13
g. Epreuve d'effort métabolique.....	13
B. Suivi et événements cliniques	15
1- Critère de jugement principal	15
2- Critères de jugements secondaires	16
3- Méthode de suivi.....	16
C. Analyses statistiques	18
1- Analyses de survie.....	18
2- Analyses multivariées	19
RESULTATS	20
A. Description de la population d'étude.....	20
1- Schéma de l'étude	20
2- Caractéristiques de la population à l'inclusion	20
B. Suivi.....	27
1- Critère jugement principal.....	27
2- Critères de jugements secondaires	29
3- Evénements indésirables liés au DAI	32
C. Facteurs prédictifs d'événement rythmique grave	33
1- Analyses univariées.....	33
2- Analyses multivariées	48
D. Facteurs prédictifs de décès cardiovasculaire et décès hémodynamique	50
1- Analyses univariées.....	50
2- Analyses multivariées	50

DISCUSSION	55
A. Etude du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque non ischémique	55
B. Etude du rapport bénéfices/risques du DAI	60
C. Stratification du risque rythmique.....	62
1- Facteurs prédictifs d'événement rythmique grave	62
2- Facteurs prédictifs de décès cardiovasculaire et hémodynamique.....	66
D. Limites de notre étude	68
CONCLUSION	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70
ANNEXES	76

RESUME

Contexte : La FEVG est actuellement le seul critère recommandé dans la sélection des patients avec insuffisance cardiaque d'origine non ischémique (NICM) pour l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire de la mort subite (MS). Cependant les résultats de l'étude DANISH ont montré récemment les limites de ces recommandations. Il est donc devenu primordial de reconsidérer la stratification du risque de mort subite dans cette population.

Objectif : Etudier la survenue d'un événement rythmique (EVR) grave et en définir les facteurs de risque chez des patients porteurs d'une NICM stable indemne d'événement rythmique.

Méthode : Ont été inclus l'ensemble des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une altération de la FEVG et/ou une dilatation du ventricule gauche (VG) d'origine non ischémique et indemne d'EVR, qui ont bénéficié d'un bilan pronostique entre janvier 1998 et décembre 2014 au CHRU de Lille. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique, biologique, morphologique et a bénéficié d'une épreuve d'effort métabolique ainsi que d'un Holter-ECG. Le critère de jugement principal composite était la survenue d'une MS, arrêt cardiaque récupéré, tachycardie ventriculaire soutenue, ou thérapie appropriée par le DAI.

Résultats : Sur les 910 patients inclus dans notre étude, 160 (17.6%) patients ont présenté le critère de jugement principal composite d'EVR au terme d'un suivi médian de 6.33 [3.29-10.18] ans. Le délai médian entre le bilan et la survenue de l'EVR était de 4.05 [1.68-7.85] ans. La FEVG, le sexe, la prise de digoxine, la durée du QRS, le rythme sinusal, les activités répétitives au Holter, le taux de BNP et le diamètre de l'OG étaient des facteurs indépendants de survenue d'EVR. Ni la classification NYHA, ni les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique n'étaient des facteurs indépendants de

survenue d'EVR dans notre étude. Les complications liées au DAI étaient retrouvées chez 19.2% des patients appareillés.

Conclusion : L'implantation d'un DAI en prévention primaire chez les patients atteints d'une NICM, guidée uniquement par la FEVG à ses limites. Le développement de nouveaux scores de risque intégrant plusieurs paramètres semble indispensable. En complément de la FEVG, le sexe, la durée du QRS, le rythme sinusal, les activités répétitives au Holter et le diamètre de l'OG sont des paramètres simples qui pourraient être intégrés dans ces scores.

INTRODUCTION

A. Epidémiologie et classification de l'insuffisance cardiaque

Malgré une amélioration de sa prise en charge, l'insuffisance cardiaque reste un problème majeur de santé publique à cause de sa fréquence et de sa sévérité. La prévalence de l'insuffisance cardiaque est estimée à 1-2% dans la population générale et peut atteindre jusque 10% chez les patients âgés de plus de 70ans (1). Avec plus de 3,5 millions de nouveaux cas par an, l'insuffisance cardiaque représente la 3^{ème} cause de décès cardiovasculaires en Europe, derrière les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde (IDM) (2).

La classification de l'insuffisance cardiaque est basée historiquement sur la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Cette dernière permet de distinguer deux grands types distincts en fonction que la FEVG soit préservée ($\geq 50\%$) ou altérée ($FEVG < 40\%$) définissant l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique. Plus récemment, les dernières recommandations européennes ont rajouté une nouvelle catégorie avec l'insuffisance cardiaque à FEVG modérément altérée où la FEVG est comprise entre 40 et 49% (1).

Il n'existe pas de classification étiologique consensuelle de l'insuffisance cardiaque. La plupart des patients ont le plus souvent des pathologies multiples cardiovasculaires ou non, qui contribuent au développement de l'insuffisance cardiaque. Cependant en pratique clinique, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque systolique, il est de coutume de distinguer l'origine ischémique qui est retrouvée dans environ deux tiers des patients, de l'origine non ischémique. Cette dernière regroupe des étiologies variées qui peuvent être primitives, génétiques, toxiques, infectieuses ou encore du péripartum (3).

B. Mort subite et insuffisance cardiaque

Avant les années 1990, le pronostic de l'insuffisance cardiaque était sombre avec une mortalité estimée à 60-70% dans les 5 ans après le diagnostic et des hospitalisations pour décompensation cardiaque fréquentes (4). Chez ces patients, la plupart des décès était d'origine cardiovasculaire, principalement par aggravation de l'insuffisance cardiaque ou par mort subite (5). La mort subite est le plus souvent due à une cause rythmique incluant les arythmies ventriculaires, les bradycardies et l'asystolie, mais peut aussi parfois être due à une origine coronarienne (6), un accident vasculaire cérébral ou encore un syndrome aortique.

Des progrès ont été réalisés sur les 30 dernières années dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée permettant d'en améliorer son pronostic et de réduire le risque de mort subite. Pour exemple l'incidence de la mort subite à 1an dans l'étude CIBIS-II publiée en 1999 qui étudiait l'effet du Bisoprolol dans l'insuffisance cardiaque était de l'ordre de 6.7% alors qu'elle est actuellement de l'ordre de 3.7% dans la dernière grande étude sur l'insuffisance cardiaque PARADIGM-HF (7–9).

Les traitements pharmacologiques actuellement recommandés dans l'insuffisance cardiaque avec FEVG altérée (1), incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (10,11), les bêtabloquants (12), les antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (AMR) (13) réduisent tous le risque de mort subite. Plus récemment, le traitement par LCZ696, combinaison d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), le valsartan et d'un inhibiteur de la néprilysine (NEP), le sacubitril, a montré également une diminution significative du risque de mort subite comparé au traitement par enalapril (14).

C. Défibrillateur automatique implantable et niveau de preuve actuel

La prévention primaire de la mort subite dans l'insuffisance cardiaque systolique stable repose essentiellement sur la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). L'usage du DAI dans l'insuffisance cardiaque est apparu à partir de 1996 avec l'étude MADIT-I qui a apporté une preuve de concept chez des patients coronariens à très haut risque de mort subite (15).

L'implantation d'un DAI a cependant un coût et peut être responsable de complications à l'implantation ou à distance comme des infections de matériel, des thérapies inappropriées et des dysfonctions de matériel qui peuvent être responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, ainsi que de la dégradation de la qualité de vie (16). C'est pour cette raison que l'indication d'implantation doit être réservée aux patients à haut risque de mort subite pour lesquels le DAI a fait la preuve de son efficacité.

Actuellement les DAI sont recommandés avec un grade de recommandation I dans les recommandations européennes et américaines chez les patients insuffisants cardiaques en classe II à III de la New York Heart Association (NYHA) avec une FEVG \leq 35%, indépendamment de l'étiologie (1,17). Ces recommandations reposent principalement sur l'évidence d'un bénéfice en prévention primaire bien documentée chez les insuffisants cardiaques d'origine ischémique où l'implantation d'un DAI a montré à la fois une diminution de la mort subite et de la mortalité totale (15,18–20). Le niveau de preuve est cependant bien plus faible dans l'insuffisance cardiaque d'origine non ischémique et repose essentiellement sur des études anciennes publiées entre 2002 et 2005.

Les études CAT et AMIOVIRT, publiées en 2002 et 2003, sont les deux premières études réalisées en prévention primaire comparant l'implantation d'un DAI au traitement médical uniquement dans des cardiomyopathies d'origine non ischémique. Elles n'ont

recruté que 207 patients et ont été interrompues de façon précoce pour futilité du fait d'un nombre insuffisant d'événements (21,22).

L'étude DEFINITE publiée en 2004 qui a inclus 458 patients avec une cardiomyopathie d'origine non ischémique en prévention primaire est la seule étude à avoir montré une association entre l'implantation d'un DAI et une diminution de la mortalité liée aux arythmies, mais sans diminution significative de la mortalité totale (23).

L'étude COMPANION publiée en 2004, a randomisé 1520 patients insuffisants cardiaques en classe III et IV de la NYHA dont 44% d'origine non ischémique, en traitement médical seul ou en association avec soit une resynchronisation cardiaque couplée à un pacemaker (CRT-P) soit une resynchronisation cardiaque couplée à un défibrillateur (CRT-D) (24). Dans l'étiologie non ischémique, la CRT-D en comparaison au traitement médical seul montrait une diminution significative du risque de décès toute cause mais la CRT-D n'était pas supérieure à la CRT-P (25). Ces résultats ne permettent donc pas d'attribuer l'effet observé uniquement à la présence d'un DAI.

Enfin l'étude SCD-HeFT publiée en 2005, qui a inclus 2521 patients dont la moitié avec une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique, est la seule à avoir montré une diminution significative de la mortalité totale avec l'implantation d'un DAI dans l'étiologie non ischémique mais ce résultat était limité aux patients en stade II de la NYHA et les patients ne recevaient pas de CRT (19).

C'est sur la méta-analyse de ces cinq essais randomisés et contrôlés anciens que viennent les recommandations actuelles sur l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans les cardiomyopathies d'origine non ischémique (1,26,27). Cette méta-analyse, réalisée par *Desai et al.* rapportait une diminution significative de la mortalité totale chez les patients appareillés par un DAI comparé au traitement médical (RR 0.69 ; 95% IC 0.55-0.87 ; p=0.002) et ceux même en excluant les patients avec une CRT-D issus de l'étude COMPANION (27).

D. Nécessité d'une nouvelle stratégie d'évaluation du risque rythmique

Cependant depuis les années 2005, le traitement de l'insuffisance cardiaque a considérablement changé. Les pratiques de ces études anciennes ne reflètent donc plus les pratiques actuelles. Les thérapies médicamenteuses et le recours à la resynchronisation cardiaque ont permis une amélioration du pronostic et une diminution du risque de mort subite.

Les résultats de ces études anciennes ont ainsi été remis en doute récemment en 2016 par l'étude DANISH. Cette étude a randomisé 1116 patients symptomatiques avec une insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique et une FEVG $\leq 35\%$ en deux groupes bénéficiant soit d'un traitement médical seul, soit en association avec un DAI. La particularité de cette étude est que les patients des deux groupes recevaient un traitement moderne de l'insuffisance cardiaque dont 58% d'implantation de CRT. Les résultats n'ont pas permis de montrer de bénéfice du DAI sur la mortalité totale (HR 0.87 ; 95% IC, 0.68-1.12 ; $p=0.28$). Dans l'analyse en sous-groupe, seuls les patients jeunes avec un âge inférieur à 59 ans, semblaient tirer un bénéfice de l'implantation d'un DAI en prévention primaire (28). Cette étude remet donc en cause l'implantation systématique en routine d'un DAI chez les patients avec une insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique avec une FEVG $\leq 35\%$.

Beggs *et al* ont ainsi actualisé en 2018 les résultats de la méta-analyse de 2004 de Desai *et al* (27), en venant y inclure les résultats de l'étude DANISH. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que la diminution de la mortalité totale chez les patients appareillés par un DAI en prévention primaire en comparaison avec le traitement médical persiste (RR 0.76 ; 95% IC 0.65-0.91 ; $p=0.002$) (29). Cependant ce résultat reste atténué par les résultats de l'étude DANISH, ce qui peut laisser penser que le bénéfice résiduel du DAI reflète en fait le risque de mort subite plus important dans les anciennes études en raison d'un traitement sous-optimal par rapport aux pratiques contemporaines.

Au vu de ces résultats, Il est donc désormais devenu primordial de reconsidérer la stratification du risque de mort subite dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique. La stratégie actuelle qui limite l'implantation d'un DAI aux patients avec une altération sévère de la FEVG doit être reconsidérée. Il existe de nombreuses limitations à l'utilisation seule de la FEVG qui dispose d'une faible sensibilité et spécificité pour prédire la survenue d'une mort subite (30). Celles-ci peuvent s'expliquer par le fait que les patients avec une FEVG basse ne sont pas tous uniformes en termes d'autres marqueurs pronostiques et ne sont donc pas tous à haut risque de mort subite. A l'inverse bien que les patients avec une FEVG supérieure à 35% représentent un groupe à bas risque de mort subite, il semble exister dans cette catégorie des patients à haut risque qui expérimenteront une mort subite et qui auraient donc pu bénéficier de l'implantation d'un DAI en prévention primaire (31–33). Ce constat est bien démontré dans l'étude de Pezawas et *al.* qui rapporte que 22% des patients avec une FEVG \geq 30% ont un épisode d'arythmie ventriculaire fatale comme premier événement (31). Une explication à ce phénomène pourrait être qu'il n'y a pas de lien mécanique direct entre une FEVG basse et la survenue d'arythmie ventriculaire (30).

La recherche d'autres facteurs de risque associés à la survenue d'une mort subite semble donc nécessaire afin de mieux identifier les patients les plus à même de bénéficier de l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique. C'est donc dans ce contexte que nous avons conçu notre étude. Notre objectif était d'étudier la survenue d'un événement rythmique (EVR) grave et d'en définir les facteurs de risque de survenue chez des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique stable sous traitement optimal et indemne d'événement rythmique ventriculaire, bénéficiant d'une évaluation standardisée dans notre centre.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude a été menée en recueillant de façon rétrospective le suivi d'une cohorte de patients porteurs d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche d'origine non ischémique et sous traitement optimal ayant bénéficié d'un bilan pronostique de leur insuffisance cardiaque au sein de la Clinique de Cardiologie du CHRU de Lille entre le 05 Janvier 1998 et le 29 Décembre 2014.

A. Population d'étude

1- Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients porteurs d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche d'origine non ischémique, stables et sous traitement optimal, ayant bénéficié d'un bilan pronostique prospectif de leur dysfonction systolique.

a. Dysfonction systolique du ventricule gauche

L'altération de la fonction systolique du ventricule gauche était définie par une FEVG $\leq 45\%$ et/ou une dilatation du ventricule gauche avec un volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG $\geq 90\text{ml/m}^2$ et/ou un diamètre télédiastolique (DTDVG) $\geq 32\text{mm/m}^2$. En cas de discordance d'évaluation de la FEVG, la valeur de l'échocardiographie était retenue en cas de bonne échogénicité du patient et après analyse de son dossier, sinon c'était la valeur scintigraphique qui était retenue.

b. Origine non ischémique de la cardiopathie

L'origine non ischémique était définie par l'absence d'antécédent d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronaire par angioplastie ou pontage aortocoronaire ; ou par une coronarographie sans lésion significative.

c. Stabilité de la cardiopathie et traitement médical optimal

Pour être inclus les patients devaient être en phase chronique stable, en dehors de toute décompensation cardiaque. Ils devaient bénéficier d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque comprenant au minimum un IEC (ou des ARA II en cas d'intolérance aux IEC) et un bêtabloquant à la posologie maximale recommandée ou tolérée selon les recommandations de l'ESC (1). Il pouvait être associé d'autres thérapeutiques comme des AMR, de l'ivabradine selon la fréquence en rythme sinusal, ou une resynchronisation cardiaque par stimulation biventriculaire.

d. Bilan pronostique de l'insuffisance cardiaque

Le bilan pronostique comprenait de façon standardisé une évaluation clinique, un ECG, une échographie cardiaque transthoracique, une épreuve d'effort métabolique, un Holter, une angioscintigraphie isotopique, un bilan biologique comprenant des dosages neurohormonaux. Pour les patients ayant bénéficié de plusieurs bilans pronostiques, nous avons choisi le plus ancien où le patient était traité par l'association bêtabloquant et IEC aux posologies optimales.

2- Critères d'exclusion

Ont été exclus de notre étude les patients suivants :

- Les patients n'ayant pas bénéficié de la réalisation d'une coronarographie, dont l'étiologie était donc considérée comme indéterminée.
- Les patients avec une cardiopathie congénitale, se définissant par une dysfonction systolique du VG attribuable à une cardiopathie congénitale opérée ou non.
- Les patients implantés d'un DAI en prévention secondaire en raison d'un antécédent de mort subite (MS) récupérée ou trouble du rythme ventriculaire soutenu ayant eu lieu avant la réalisation du bilan pronostique.

- Les patients implantés d'un DAI en prévention primaire et ayant présenté avant la réalisation du bilan pronostique, un trouble du rythme ventriculaire grave défini par un trouble du rythme ventriculaire supérieur à 200 bpm ayant nécessité une thérapeutique appropriée du DAI (CEI ou ATP).

3- Recueil des données et bilan pronostique

a. Données cliniques

Pour chaque patient, ont été recueillis les antécédents, les facteurs de risque cardiovasculaire, l'étiologie de la cardiopathie, le traitement médical avec les posologies.

b. Etiologie de la cardiopathie

L'étiologie de la cardiopathie était classée en 7 catégories :

- Les cardiopathies du post-partum, se définissant par une dysfonction systolique du VG à la fin ou au décours d'une grossesse, sans autre cause retrouvée pouvant en rendre compte (34).
- Les cardiopathies valvulaires, se définissant par une dysfonction systolique du VG attribuable à une valvulopathie du cœur gauche opérée.
- La non compaction du ventricule gauche, se définissant par une imagerie compatible avec le diagnostic en échographie cardiaque ou IRM cardiaque.
- Les cardiopathies aux anthracyclines (ou autres agents anti-cancéreux), se définissant par une dysfonction systolique du VG avec un antécédent de traitement par anthracyclines, sans autre cause pouvant en rendre compte.
- Les cardiopathies familiales, se définissant par la présence d'un contexte familial et/ou la mise en évidence au cours du suivi d'une mutation génétique connue pour être responsable de cardiopathies dilatées.
- Les cardiopathies idiopathiques, se définissant par une dysfonction systolique du VG sans cause apparente retrouvée. Les cardiomyopathies alcooliques ainsi que

les myocardites ont été incluses dans cette catégorie en raison du caractère parfois difficile et incertain de ces diagnostics.

- La catégorie « Autres » incluait toutes les étiologies ne s'intégrant pas dans les groupes suscités, regroupant essentiellement les cardiopathies restrictives et les vascularites.

c. Données biologiques

Durant chaque bilan, un prélèvement sanguin était effectué pour détermination de la numération formule sanguine, du bilan de coagulation, du ionogramme sanguin, de la protidémie, de l'albuminémie, de l'uricémie, de l'hémoglobine glyquée, de la créatininémie et de l'urée avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de MDRD simplifiée.

Le dosage du BNP était également effectué, selon trois techniques différentes de dosage en fonction de l'année de réalisation du bilan pronostique. Entre mars 1998 et mars 2002, le BNP était dosé par méthode radio-immunologique (kit Shinoria) puis jusqu'en mai 2007 par immunofluorescence selon la méthode Triage Biosite, puis par la suite par chemoluminescence Centaur Bayer. La norme est < 21.1 pg/ml pour la technique radio-immunologique et < 100 pg/ml pour les deux autres techniques de dosage. Etaient également dosée l'activité rénine plasmatique, l'aldostéronémie et la norépinéphrine plasmatique.

d. Echographie cardiaque

Lors du bilan pronostique, chaque patient a bénéficié d'une échocardiographie réalisée par l'un des cardiologues référents en insuffisance cardiaque du service.

Les mesures du ventricule gauche en épaisseur, masse, diamètre et volumes ont été recueillies. La fraction d'éjection a été estimée à chaque fois selon la méthode de Simpson et par appréciation visuelle. Les pressions de remplissage du ventricule gauche

ont été analysées en combinant différentes méthodes : par l'analyse du flux mitral (rapport E/A, TDM), la mesure du TRIV, la mesure du rapport E/E' et par l'analyse du flux veineux pulmonaire. La mesure de la vitesse maximale du flux aortique et de la VTI sous aortique ont été réalisées. La taille de l'oreillette gauche a été estimée en diamètre, en surface et en volume.

L'évaluation du cœur droit a été effectuée en recueillant les paramètres suivants : le diamètre ventriculaire droit, le TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) et l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique par la mesure de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide.

e. Angioscintigraphie myocardique

Les angioscintigraphies myocardiques ont été réalisées avec du technétium 99 dans le service de Médecine Nucléaire du CHRU de Lille. La fraction d'éjection du ventricule gauche (norme : 60 +/- 10%) et la fraction d'éjection du ventricule droit (norme : 50 +/- 10%) ont été recueillies.

f. ECG et Holter

Lors du bilan pronostique, un ECG était réalisé avec étude de la fréquence cardiaque, du rythme, de la mesure de l'espace PR, de la largeur du QRS.

Un Holter de 24h était également réalisé, permettant d'enregistrer la fréquence cardiaque moyenne, le nombre d'extrasystoles ventriculaires, la répartition en doublets, en triplets et la présence ou non de tachycardies ventriculaires non soutenues (TVNS) ainsi que leurs fréquences.

g. Epreuve d'effort métabolique

Lors du bilan pronostique, une épreuve d'effort métabolique était réalisée sur bicyclette ergométrique selon les étapes suivantes :

- Charge de 30 watts pendant 3 minutes

- Incrémentation de 10 watts/min
- Cadence de pédalage de 60 tours/min pendant toute la durée de l'effort.

Les pressions artérielles de repos et au maximum de l'effort étaient relevées. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettaient de recueillir le volume expiratoire maximum seconde, la capacité vitale forcée, la ventilation maximale minute, le débit ventilatoire et la réserve ventilatoire. Le seuil anaérobie était calculé par la méthode de la courbe en V. Les pics de VO_2 , de VCO_2 et le pourcentage du pic de VO_2 théorique selon l'équation de Wasserman étaient relevés. Le pouls d' O_2 , le quotient respiratoire (VCO_2/VO_2), le pic de VE/VCO_2 et la mesure de la pente de VE/VCO_2 étaient également mesurés.

B. Suivi et événements cliniques

1- Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal composite était défini comme la survenue d'une mort subite, d'un arrêt cardiaque récupéré, d'une tachycardie ventriculaire soutenue ou d'une thérapie appropriée par le DAI. Chez les patients ayant présenté 2 événements cliniques ou plus pendant le suivi, c'était le premier événement qui était retenu pour l'analyse de survie.

La mort subite était définie par une mort qui survient de manière inattendue chez un patient jugé précédemment stable en présence ou l'absence de témoin. En cas d'absence de témoin, le patient devait avoir été vu vivant dans les dernières 72 heures et ne devait pas manifester d'autres affections extracardiaques potentiellement mortelles (infectieuses, métaboliques...). Si la mort subite survenait lors d'une complication d'un autre processus cardiaque, (par exemple, un choc cardiogénique ou un infarctus aigu du myocarde) c'est le processus primaire qui a été retenu comme cause du décès. L'origine rythmique était relevée lorsque c'était possible, que celle-ci soit documentée par un ECG, par un monitoring ou par l'interrogatoire d'un dispositif implanté.

L'arrêt cardiaque récupéré était défini par la survenue d'un arrêt cardiaque avec documentation d'une origine rythmique (asystolie, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) sans autre processus extracardiaque à l'origine de cet arrêt cardiaque.

La tachycardie ventriculaire soutenue était définie par une TV supérieure à 30 secondes avec fréquence cardiaque supérieure à 200 bpm ayant nécessité une régularisation médicamenteuse ou électrique.

La thérapie appropriée par le DAI était définie par la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire avec une fréquence cardiaque supérieure à 200 bpm ayant nécessité une thérapie appropriée (ATP ou CEI) de la part du DAI. Les événements avec une

fréquence inférieure à 200bpm n'ont pas été retenus sauf s'ils rentraient dans le cadre d'un orage rythmique défini par la survenue de plus de 2 événements en moins de 48h ou par la nécessité d'un recours à un geste d'ablation par radiofréquence. La thérapie du DAI était considérée comme inappropriée quand elle était délivrée pour une arythmie autre que ventriculaire, telles que la tachycardie sinusale ou supraventriculaire, la surdéttection de l'onde T, ou pour toute dysfonction du DAI comme les fractures de sondes.

Les cas difficiles ont été réévalués par un comité d'adjudication composé d'un cardiologue spécialisé en insuffisance cardiaque et d'un cardiologue spécialisé en rythmologie qui ont été consultés en aveugle l'un de l'autre.

2- Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la survenue de décès toutes causes et de décès d'origine cardiovasculaire. Ont également été recueilli les transplantations cardiaques, l'implantation d'une assistance ventriculaire ainsi que les événements indésirables liés au DAI, principalement les complications liées à l'implantation, les thérapies inappropriées telles que décrites précédemment ainsi que les infections liées au matériel. Les décès d'origine hémodynamique étaient définis comme décès par insuffisance cardiaque terminale, choc cardiogénique, transplantation en urgence et implantation d'une assistance circulatoire en urgence.

3- Méthode de suivi

Le recueil du suivi a été réalisé de façon entre mars 2017 et janvier 2018. Il a été effectué en s'aidant de l'utilisation des données des dossiers médicaux informatisés dans le logiciel Sillage du CHRU de Lille, par appel téléphonique auprès du médecin traitant, du cardiologue, ou du patient lui-même et de sa famille. En cas d'absence de réponse, les mairies de naissance étaient contactées par appel téléphonique ou par fax pour

rechercher la présence d'un certificat de décès et les patients étaient exclus de l'analyse du critère de jugement principal.

Si le patient était porteur d'un DAI au moment du bilan pronostique ou au cours du suivi, l'ensemble des courriers de consultation de suivi du défibrillateur étaient récupérés afin de rechercher la survenue d'une thérapie appropriée par le DAI et de relever les éventuels effets indésirables liés à ce dispositif. Lorsque le patient bénéficiait de la cardiosurveillance, cette dernière était également consultée à titre systématique en plus des courriers de consultation.

C. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médiane avec l'interquartile range pour les paramètres à distribution « non normale ». La normalité de distribution était vérifiée par représentation graphique et/ou par le test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives de distribution normale étaient comparées par le test t de Student après vérification si nécessaire de l'homogénéité des variances par un test de Levene. Les variables quantitatives de distribution « non normale » étaient comparées par le test de Mann et Whitney ou le test de Wilcoxon pour les variables à distribution « non normale » après vérification si nécessaire de l'homogénéité des variances par un test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives sont présentées en chiffres absolus et en pourcentage et étaient comparées par un test du Chi 2 ou un test de Fisher.

1- Analyses de survie

Les taux cumulés du critère de jugement principal (critère composite d'événements rythmiques) et des critères de jugements secondaires étaient estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et les différences entre les groupes ont été testées par un test de log-rank. Les « hazard ratio » et l'intervalle de confiance (IC) à 95% a été calculé par le modèle de Cox. En raison du suivi très long pour ce type de population, la cause exacte de décès n'a pas pu être déterminée chez 39 patients et 20 patients sont considérés comme perdus de vue. Les patients transplantés ou implantés d'une assistance ventriculaire de manière programmée et les patients perdus de vue ont été censurés au moment de la transplantation et à la dernière date d'informations. Les patients transplantés en urgence ou bénéficiant d'une assistance ventriculaire en urgence sont considérés comme décédés au moment du geste.

2- Analyses multivariées

Les variables significativement associées aux événements en analyse univariée ($p < 0.1$) ont été incluses dans un modèle de Cox afin de déterminer les facteurs prédictifs indépendants. Les paramètres corrélés entre eux n'ont pas été inclus ensemble dans l'analyse multivariée. En cas de multiples paramètres similaires ou d'une même technique d'exploration, le paramètre le plus puissant en analyse univariée ou en analyse bivariée a été sélectionné pour l'analyse multivariée. L'analyse de Cox a été réalisée selon une procédure pas à pas ascendante (entrée dans le modèle pour un $p < 0,05$, sortie pour un $p > 0,1$). Pour chaque facteur significatif, le risque relatif et son intervalle de confiance à 95% a été calculé. Les variables quantitatives ont été entrées dans le modèle de manière continue. Pour le BNP, en raison de 3 méthodes différentes de dosage, les données ont été transformées en décile et sommées pour ne faire qu'une seule variable. Pour les analyses qualitatives, les valeurs seuils des différents paramètres ont été définies avec les courbes ROC. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 15.0 pour Windows (SPSS INC., Chicago, IL, USA). Le seuil de significativité bilatéral est fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

A. Description de la population d'étude

1- Schéma de l'étude

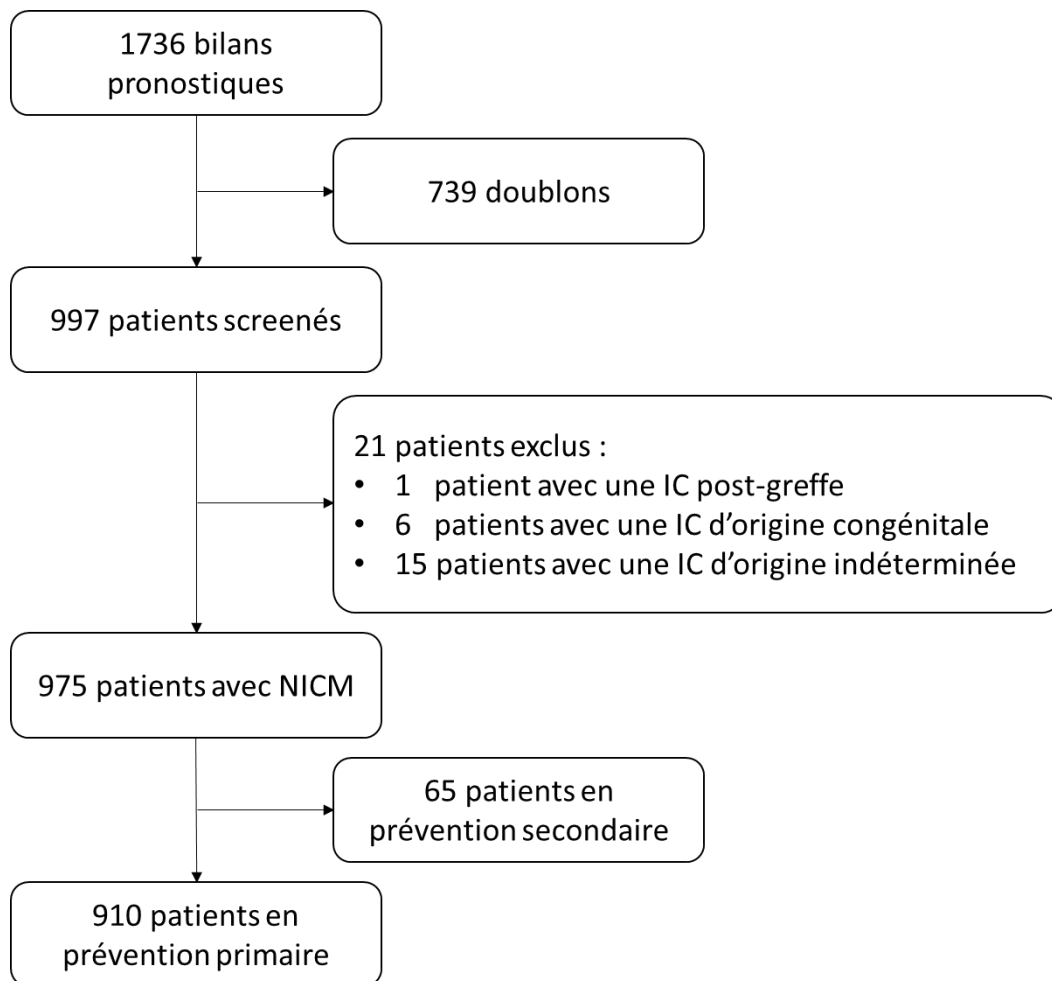
Entre Janvier 1998 et Décembre 2014, 1736 bilans pronostiques ont été réalisés chez des patients qui présentaient une insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique. Après avoir exclus les bilans concernant un même patient, nous disposions de 997 patients retenus.

Parmi ceux-ci, 15 patients présentaient une insuffisance cardiaque d'origine indéterminée pour laquelle l'étiologie ischémique n'avait pas pu être formellement éliminée, 6 patients avaient une insuffisance cardiaque en rapport avec une cardiopathie congénitale complexe et 1 patient avait une insuffisance cardiaque sur une dysfonction de greffon cardiaque. Ces 21 patients ont été exclus de notre étude.

Sur les 975 patients restants, 65 patients ont été exclus de notre étude car ils avaient déjà présenté au moins un événement rythmique ventriculaire grave avant le bilan pronostique et étaient donc considérés en prévention secondaire. Finalement notre population d'étude comportait 910 patients présentant une insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique indemnes de tout événement rythmique. Le schéma de notre étude est résumé dans la Figure 1.

2- Caractéristiques de la population à l'inclusion

Les caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 1. Parmi les 910 patients inclus, l'âge moyen est de 53 ± 12 ans, 244 (26.8%) sont des femmes et la FEVG est de $36 \pm 10\%$. La majorité des patients présentait une dyspnée stade 2 de la NYHA (653 soit 71.8%), seuls 139 patients (15.3%) présentaient une dyspnée de stade 3 ou 4.

Figure 1. Schéma du déroulement de l'étude

La plupart des patients recevaient un traitement pharmacologique optimal de l'insuffisance cardiaque. En effet 97.1% des patients bénéficiaient d'un traitement par IEC ou ARA2, 84.4% d'un traitement par bêtabloquant et 41.5% d'un traitement par AMR. Un traitement diurétique était prescrit chez 77.3% des patients, la digoxine chez 21.3% et l'amiodarone chez 12.9%. Les différents traitements pharmacologiques des patients et leur posologie moyenne sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population d'étude

Caractéristiques cliniques	Population globale (n = 910)
Age – années	53 ± 12
Sexe féminin – no. (%)	244 (26.8%)
FEVG - %	36 ± 10
Poids – kg	80 ± 19
Taille – m	170 ± 9
IMC – kg/m ²	27 ± 6
Fréquence cardiaque – bpm	72 ± 15.5
Pression artérielle au repos – mmHg	
TA systolique	115.5 ± 18.5
TA diastolique	69 ± 12
Dyspnée NYHA – no. (%)	
I	118 (13%)
II	653 (71.8%)
III + IV	139 (15.3%)
Sinusal – no. (%)	769 (84.5%)
Hypertension – no. (%)	347 (38.1%)
Diabète – no. (%)	209 (23%)
Tabagisme – no. (%)	
Actif	344 (37.8%)
Sevré	242 (26.6%)
Défibrillateur automatique implantable – no. (%)	122 (13.4%)
Resynchronisation cardiaque – no. (%)	67 (7.4%)

Traitements médicamenteux	Population globale (n = 910)
IEC ou ARA II – no. (%)	884 (97.1%)
Bétabloquant – no. (%)	768 (84.4%)
AMR – no. (%)	378 (41.5%)
Ivabradine – no. (%)	30 (3.3%)
Diurétiques de l'anse – no. (%)	703 (77.3%)
Digoxine – no. (%)	194 (21.3%)
Amiodarone – no. (%)	117 (12.9%)
Antivitamine K – no. (%)	342 (37.6%)
Aspirine – no. (%)	238 (26.2%)
Statines – no. (%)	282 (31%)
Fibrates – no. (%)	21 (2.3%)

Etiologie de la cardiopathie	Population globale (n = 910)
Idiopathique – no. (%)	754 (82.9%)
Valvulaire – no. (%)	50 (5.5%)
Non-compaction – no. (%)	28 (3.1%)
Anthracyclines – no. (%)	29 (3.2%)
Familiale – no. (%)	23 (2.5%)
Péri-partum – no. (%)	12 (1.3%)
Autre – no. (%)	14 (1.5%)

Tableau 2. Posologies des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque systolique des patients à l'inclusion

Classe thérapeutique	DCI	n	Posologie
IEC	RAMIPRIL	429	8.85±2.71
	PERINDOPRIL	178	7.42±2.37
	ENALAPRIL	32	24.8±10.6
ARA II	CANDESARTAN	62	21±10
Bétabloquants	BISOPROLOL	580	8.4±2.8
	CARVEDILOL	114	51.7±29.1
Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes	SPIRONOLACTONE	321	27.6±12.8
	EPLERENONE	58	36.8±13.2
Diurétiques de l'anse	FUROSEMIDE	585	96.4±162
	BUMETANIDE	117	3.7±4.5

Sur l'ensemble de la population, 122 (13.4%) patients étaient porteur d'un DAI en prévention primaire au moment du bilan pronostique et 222 patients supplémentaires ont été implantés lors du suivi portant à 344 (37.8%) le nombre de patients ayant bénéficié d'un DAI dans notre population. Le délai médian entre l'implantation du DAI et le bilan pronostique était de 0.72 [0.46 – 1.44] années pour ceux déjà implantés et de 0.94 [0.16 – 4.55] années pour ceux implantés après le bilan.

De façon similaire, 67 (7.4%) patients étaient porteurs d'une resynchronisation cardiaque (CRT) au moment du bilan pronostique et 126 patients supplémentaires ont été implantés lors du suivi portant à 193 (21.2%) le nombre de patients ayant bénéficié d'une CRT dans notre population. Il s'agissait quasi exclusivement de CRT couplée à un défibrillateur (CRT-D) car un seul patient était appareillé d'une CRT simple (CRT-P). Le délai médian entre l'implantation de la CRT et le bilan pronostique était de 0.77 [0.55 – 1.63] années pour ceux déjà implantés et de 2.79 [0.24 – 6.00] années pour ceux implantés après le bilan.

Enfin, 139 (15.3%) patients ont bénéficié de la cardio-surveillance de leur dispositif au cours du suivi.

En ce qui concerne l'étiologie de l'insuffisance cardiaque systolique, 754 (82.9%) étaient d'origine idiopathique, 50 (5.5%) d'origine valvulaire, 28 (3.1%) en rapport avec une non-compaction du VG, 29 (3.2%) secondaire à un traitement par Anthracyclines, 23 (2.5%) d'origine familiale, 12 (1.3%) en rapport avec une cardiomyopathie du péri-partum. Sur les 14 patients (1.5%) restants, 11 étaient en rapport avec une étiologie restrictive (dont 3 amyloses cardiaques, 1 sarcoïdose et 1 hémochromatose), 2 en rapport avec une vascularite et 1 en rapport avec une sclérodermie.

Les données issues du bilan pronostique sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Paramètres issus du bilan pronostique

Biologie	Population globale (n = 910)	N
Cholestérol total – g/dL	1.90 ± 0.48	877
Triglycérides – g/L	1.53 ± 1.07	876
HDL cholestérol – g/dL	0.47 ± 0.16	866
LDL cholestérol – g/dL	1.14 ± 0.39	854
Glycémie – g/L	1.03 ± 0.35	898
Natrémie – mEq/L	138.4 ± 9.7	910
Kaliémie – mEq/L	4.2 ± 0.4	905
Calcémie – mEq/L	92.9 ± 5.5	869
Phosphorémie – mEq/L	36.4 ± 7.9	850
Urée – g/L	0.50 ± 0.31	906
Créatinine – mg/L	12 ± 10	908
Cl MDRD – ml/min/1,73 m ²	78.24 ± 29.80	908
Uricémie – mg/L	77 ± 24	804
Hémoglobine – g/dL	13.56 ± 1.68	902
Protidémie – g/L	71 ± 15	870
Albuminémie – g/L	40.7 ± 3.5	850
HbA1C – %	6.09 ± 0.99	644

Neurohormones	Population globale (n = 910)	N
ARP – médiane (ng/ml/h) [IQR]	2.82 [0.94-7.01]	833
Aldostérone – médiane (pg/mL) [IQR]	98 [48-210]	835
BNP (Shionoria) – médiane (pg/mL) [IQR]	35.5 [10.8-98.0]	161
BNP (Triage) – médiane (pg/mL) [IQR]	104 [48-274]	257
BNP (Centaur) – médiane (pg/mL) [IQR]	118 [38-299]	425
Noradrénaline – médiane (µg/L) [IQR]	0.33 [0.23-0.47]	816

ECG	Population globale (n = 910)
PR – ms	177 ± 30
QRS – ms	123 ± 36
BBG – no. (%)	312 (34.3%)

Holter	Population globale (n = 910)
No. (%)	896 (98.5%)
FC moyenne – bpm	68 ± 11
ESV – médiane [IQR]	246 [22-1583]
ESV polymorphes no. (%)	541 (60.4%)
Doublets – no. (%)	241 (26.9%)
Triplets – no. (%)	123 (13.7%)
Nombre TVNS – no. (%)	216 (24.1%)
Nombre QRS TV – médiane [IQR]	6 [5-8]

Tableau 3. (Suite)

Epreuve d'effort métabolique	Population globale (n = 910)
No. (%)	864 (95%)
Durée de l'effort – s	567 ± 266
FC repos – bpm	76 ± 16
FC maximale – bpm	130 ± 28
TAS repos – mmHg	111 ± 22
TAD repos – mmHg	75 ± 14
TAS maximale – mmHg	151 ± 35
Pic de VO ₂ – ml/min/kg	17.93 ± 6.10
% Pic de VO ₂ théorique – %	68.37 ± 19.31
Quotient respiratoire	1.31 ± 3.75
Pic de VE/VCO ₂	35 ± 8
Pente VE/VCO ₂	32.27 ± 8.44

Scintigraphie cardiaque	Population globale (n = 910)
No. (%)	894 (98.2%)
FEVG – %	36 ± 11
FEVD – %	40 ± 11

Echographie cardiaque	Population globale (n = 910)	N
Diamètre OG – mm	43.9 ± 8.56	891
Surface OG – cm ²	25.05 ± 8.18	758
Septum – mm	9.64 ± 2.59	879
Paroi postérieure – mm	9.58 ± 2.16	873
DTDVG – mm	63.67 ± 10.24	899
DTSVG – mm	53.25 ± 11.73	860
VTDVG – ml/m ²	191.13 ± 92.03	850
VTSVG – ml/m ²	128.05 ± 77.92	834
FEVG (Simpson) – %	35.6 ± 11.8	834
FEVG (visuelle) – %	35 ± 11	858
Masse VG – g	266.75 ± 98.68	842
VTI sous aortique – cm	15.64 ± 4.60	791
VTI aortique – cm	24.29 ± 9.30	885
Pic de E – m/s	0.72 ± 0.28	897
Pic de A – m/s	0.62 ± 0.22	728
Rapport E/A – no	1.36 ± 1.20	726
TDM – ms	189.4 ± 74.2	871
TRIV – ms	108 ± 33	697
Diamètre VD – mm	29.62 ± 7.12	879
TAPSE – mm	20.5 ± 5.6	615
Surface OD – cm ²	19.3 ± 7.7	595
PAPs – mmHg	27.64 ± 13.09	595
TpAccPulm – ms	107 ± 31	837
VTI Pulm – cm	15.5 ± 5.48	753
VCI max – mm	15.69 ± 6.02	779
VCI min – mm	8.38 ± 7.26	708

B. Suivi

1- Critère jugement principal

Au terme d'un suivi médian de 6.33 ans [3.29 – 10.18], le critère de jugement principal est survenu chez 160 (17.6%) patients (Figure 2). Le délai médian entre le bilan pronostique et la survenue de l'événement rythmique était de 4.05 [1.68 – 7.85] ans.

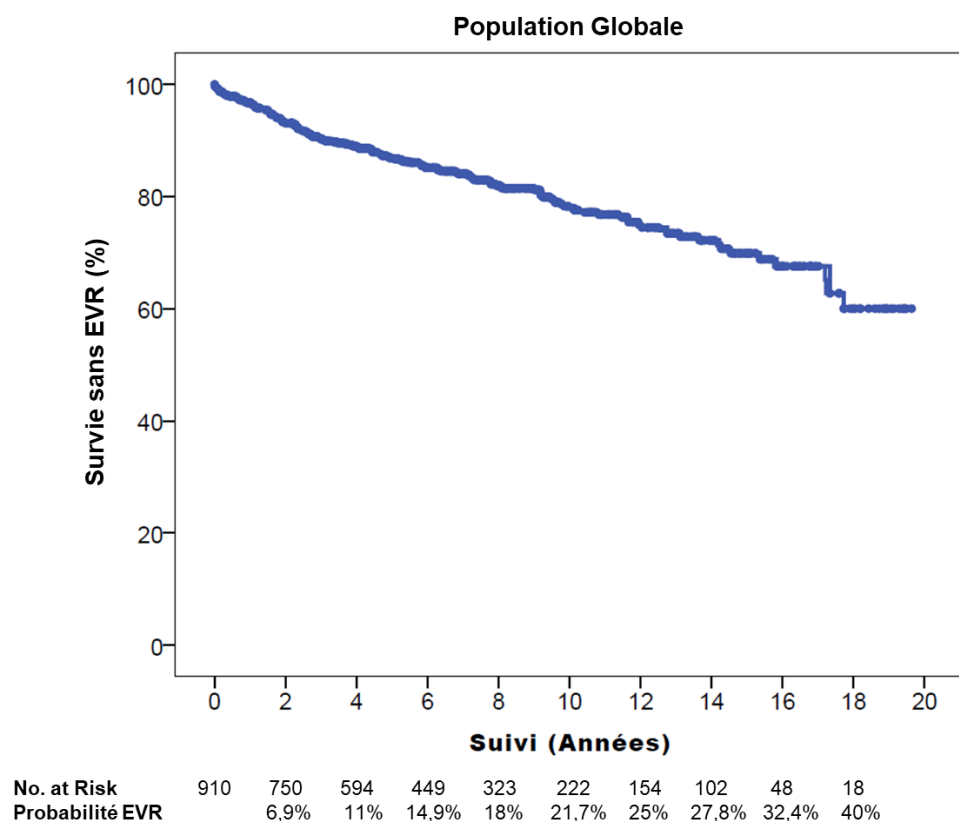


Figure 2. Courbe de survie de Kaplan Meier du critère de jugement principal (Mort subite, arrêt cardiaque récupéré, TV soutenue ou thérapie appropriée par le DAI) dans la population globale.

Parmi les 160 patients chez qui sont survenus le critère de jugement principal, 72 (45%) patients sont décédés d'une mort subite dont 68 étaient d'origine inexpliquée, 2 en rapport avec une FV, 1 en rapport avec une TV et 1 en rapport avec une asystolie.

Dix (6.2%) autres événements étaient en rapport avec un arrêt cardio-respiratoire récupéré dans le cadre d'une fibrillation ventriculaire.

Soixante-quinze (45%) événements étaient en rapport avec une thérapie appropriée du DAI chez des patients appareillés en prévention primaire au cours du suivi. Sur ces 75 épisodes de thérapies appropriées, 65 étaient en rapport avec une TV dont la fréquence médiane était à 220 [210 – 250] bpm et 10 en rapport avec une FV. Soixante-quatorze de ces événements ont été régularisés par le DAI, dont 26 par ATP et 48 par CEI. Un épisode de TV à 220 bpm n'a pas été traité par le DAI en raison d'un défaut de discrimination et s'est régularisé de façon spontanée après plus de 60 secondes. Un épisode traité était en rapport avec de la TV lente à 180 bpm mais a été retenu dans le critère de jugement principal car rentrant dans le cadre d'un orage rythmique ayant nécessité une ablation de TV par radiofréquence.

Enfin, 3 (1.9%) patients ont présenté une tachycardie ventriculaire soutenue avec une fréquence cardiaque supérieure à 200 bpm ayant nécessité une cardioversion électrique ou médicamenteuse avec implantation d'un DAI en prévention secondaire dans les suites.

Parmi ces 160 patients, 23 (14.4%) ont présenté au moins 1 épisode d'orage rythmique pendant le suivi. A noter que 33 patients ayant présenté au moins un événement rythmique traité par le DAI n'ont pas été retenus dans le critère de jugement principal en raison d'une fréquence cardiaque de la TV < 200bpm. Il s'agissait pour tous de TV lente avec une fréquence médiane à 170 [170 – 180] bpm, dont 30 ont été régularisées par ATP, 3 par CEI en raison d'un échec de l'ATP pour 2 patients et d'une ATP pro-arythmogène responsable d'une TV pour 1 patient.

2- Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaire étaient la mortalité totale et la mortalité d'origine cardiovasculaire. Au terme du suivi médian de 6.33 ans [3.29 – 10.18], 381 (41.9%) patients étaient décédés dont 75.9% d'origine cardiovasculaire (289 patients) et 20 patients étaient perdu de vue (Figures 3 et 4).

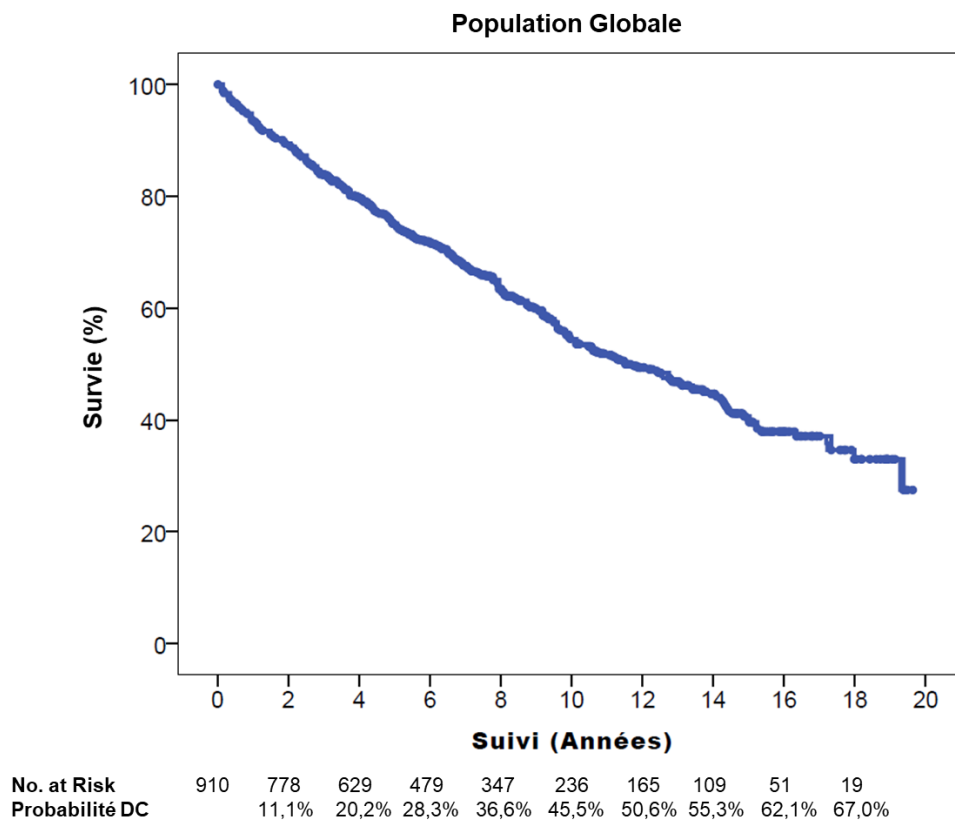


Figure 3. Courbe de survie de Kaplan Meier de décès toute cause dans la population globale.

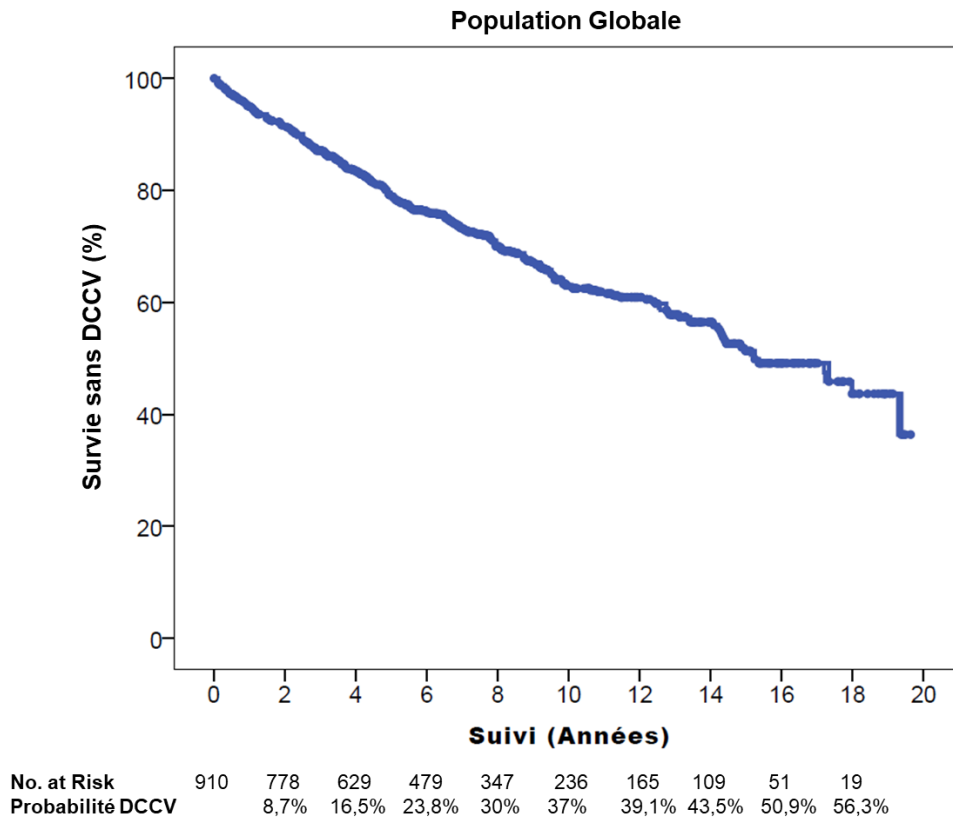


Figure 4. Courbe de survie de Kaplan Meier de décès cardiovasculaire dans la population globale.

Parmi les causes de décès cardiovasculaire, 52.9% étaient dus à une insuffisance cardiaque terminale (153 patients) (Figure 5) et 28.4% décès étaient en rapport avec une mort subite (83 patients). De façon intéressante, la survenue dans le temps des décès par insuffisance cardiaque et par mort subite était similaire (Figure 6).

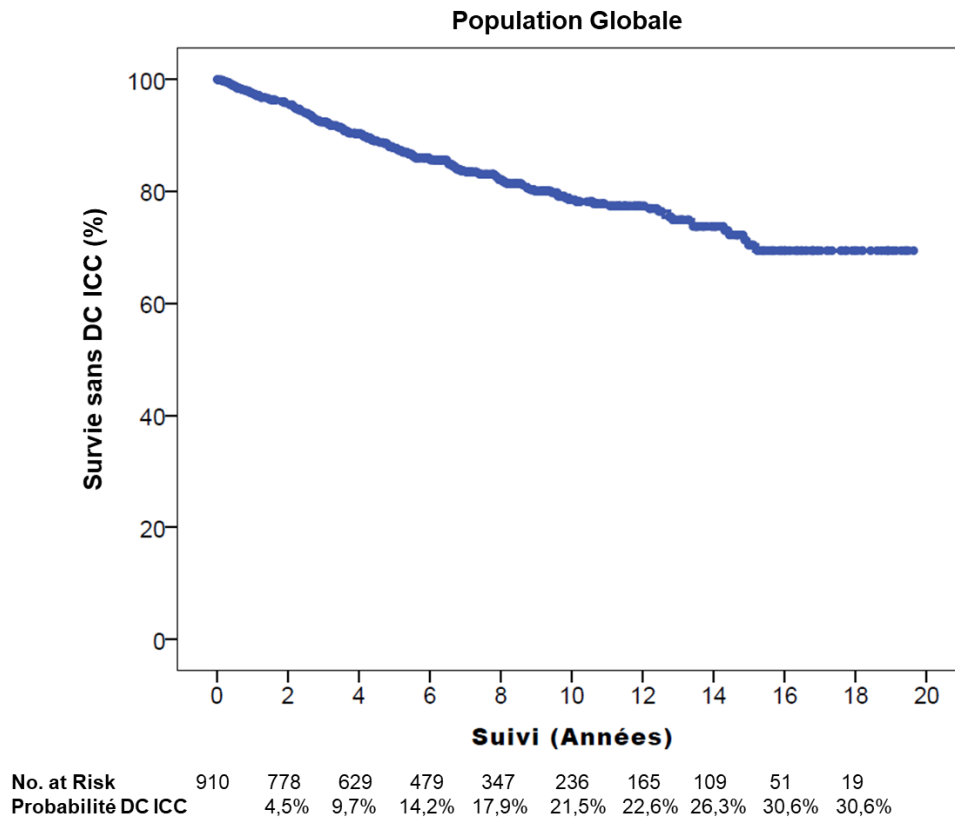


Figure 5. Courbe de survie de Kaplan Meier de décès hémodynamique dans la population globale.

Il y'a eu 76 transplantations cardiaques dont 22 transplantations en urgence (UNOS1) et 16 assistances ventriculaires gauches (2 ECMO, 1 Cardiowest, 2 Thoratec et 11 Heart Mate). La cause de décès n'a pas pu être retrouvée chez 4,3% des patients (39 patients). Le nombre de décès de cause non cardiovasculaire était de 92 dont 54 décès par cancer.

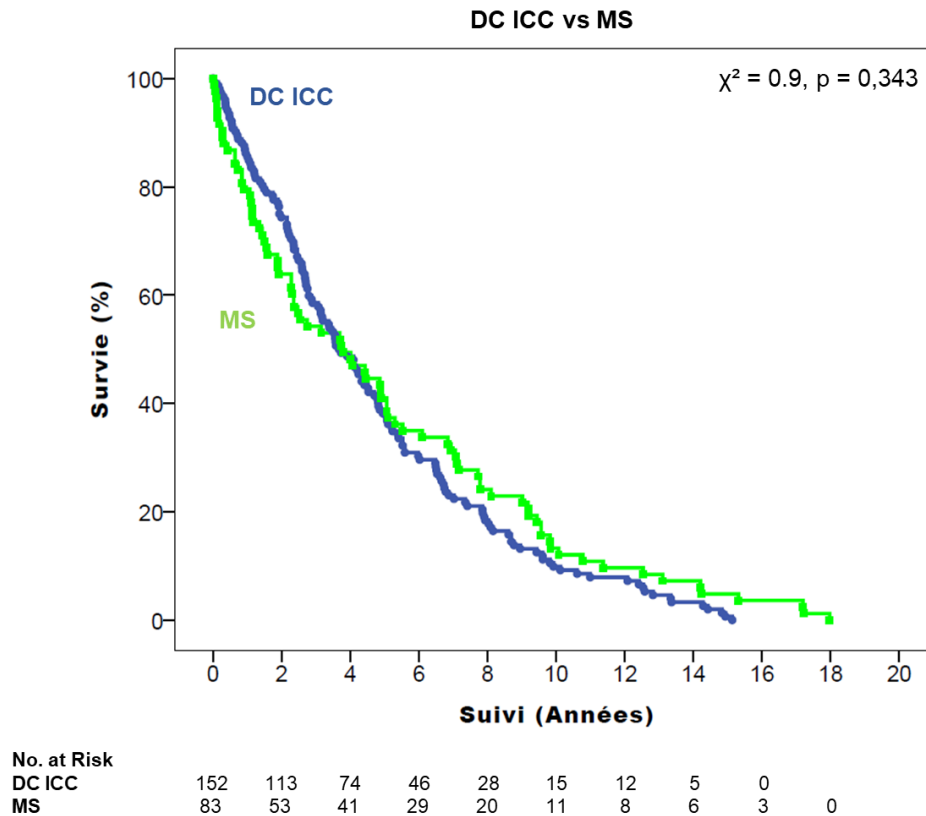


Figure 6. Courbe de survie de Kaplan Meier des patients décédés de cause hémodynamique et des patients décédés de mort subite

3- Evénements indésirables liés au DAI

Parmi les 344 patients porteurs d'un DAI avant ou au cours du suivi, sur un délai médian d'appareillage de 5.19 [2.79 – 7.77] ans, 66 (19.2%) patients ont présentés au moins un effet indésirable ou une complication liés au défibrillateur. On retrouve ainsi 14 (4.1%) patients ayant présenté un événement indésirable lié à l'implantation dont 3 hématomes de loge ayant nécessité une reprise au bloc opératoire et 2 pneumothorax. Quatorze (4.1%) patients ont eu une rupture de sonde dont 5 compliquées de CEI inappropriés, 37 (10.7%) patients ont eu un ou plusieurs CEI inappropriés dont 32 qui ne sont pas en rapport avec une dysfonction de sonde et enfin 8 (2.3%) patients ont présenté une infection de matériel dont 7 avec infections des sondes.

C. Facteurs prédictifs d'événement rythmique grave

1- Analyses univariées

Les paramètres des patients en fonction de la survenue ou non du critère de jugement principal sont présentés dans le Tableau 4. Les facteurs prédictifs de survenue d'un EVR en analyse univariée sont présentés dans le Tableau 5. Les 39 (4.3%) patients dont la cause de décès n'a pas pu être retrouvée, ont été censurés de l'analyse.

Par comparaison avec la population sans EVR, la population avec EVR était significativement composée de moins de femmes ($p < 0.0001$) comme illustré sur la Figure 7.

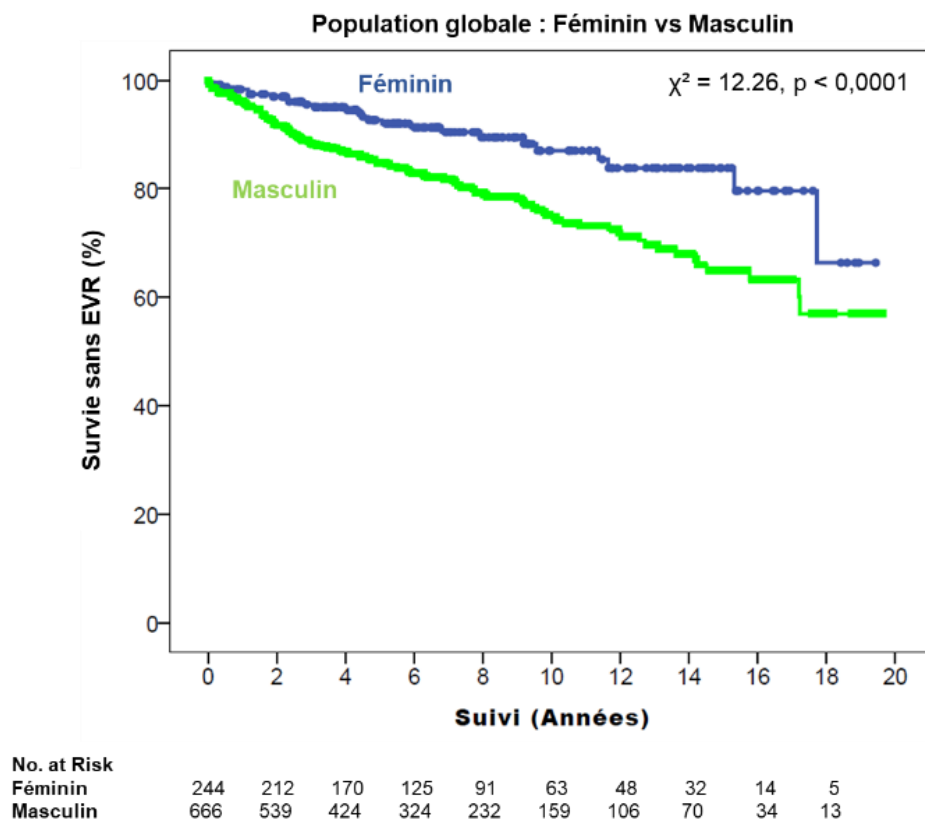


Figure 7. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du sexe

Tableau 4. Caractéristiques cliniques, électriques, biologiques et échographiques des patients en fonction de la survenue d'un EVR

Caractéristiques cliniques	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
Age – années	52.4 ± 12.5	53.7 ± 12.2	0.231
Sexe féminin – no. (%)	208 (29.3%)	25 (15.6%)	< 0.0001
FEVG – %	36.2 ± 10.1	33.0 ± 9.6	< 0.0001
Poids – kg	79.4 ± 18.6	84.1 ± 19.5	0.004
Taille – mètres	170 ± 9.5	172 ± 8.5	0.005
IMC – kg/m ²	27.4 ± 6.0	28.2 ± 5.8	0.114
FC – bpm	72.0 ± 15.8	72.6 ± 15.2	0.666
Pression artérielle au repos – mmHg			
TA systolique	115 ± 18	115 ± 19	0.937
TA diastolique	69 ± 12	69 ± 12	0.725
Dyspnée NYHA – no. (%)			
I+II	603 (84.9%)	135 (84.4%)	0.89
III+IV	108 (15.1%)	25 (15.6%)	
Sinusal – no. (%)	617 (86.8%)	123 (76.9%)	0.004
Hypertension – no. (%)	257 (36.2%)	71 (44.4%)	0.05
Diabète – no. (%)	153 (21.5%)	43 (26.9%)	0.15
Tabagisme – no. (%)			
Actif	261 (36.8%)	68 (42.5%)	0.04
Sevré	183 (25.8%)	51 (31.9%)	
DAI avant pronos – no. (%)	96 (13.5%)	25 (15.6%)	0.48
CRT avant pronos – no. (%)	56 (7.9%)	10 (6.2%)	0.48

Traitements	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
IEC ou ARA II – no. (%)	689 (96.9%)	157 (98.1%)	0.40
Bétabloquant – no. (%)	603 (84.8%)	139 (86.9%)	0.51
AMR – no. (%)	295 (41.5%)	70 (43.8%)	0.60
Ivabradine – no. (%)	23 (3.2%)	7 (4.4%)	0.47
Diurétiques de l'anse – no. (%)	545 (76.7%)	126 (78.8%)	0.57
Digoxine – no. (%)	134 (18.8%)	46 (28.8%)	0.006
Amiodarone – no. (%)	83 (11.7%)	28 (17.5%)	0.049
Antivitamine K – no. (%)	255 (35.9%)	72 (45.0%)	0.031
Aspirine – no. (%)	184 (25.9%)	41 (25.6%)	0.95
Statines – no. (%)	224 (31.5%)	49 (30.6%)	0.831
Fibrates – no. (%)	15 (2.1%)	6 (3.8%)	0.04

Etiologie de la cardiopathie	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
Idiopathique – no. (%)	579 (81.4%)	140 (87.5%)	0.07
Valvulaire – no. (%)	43 (6%)	4 (2.5%)	
Non-compactation – no. (%)	22 (3.1%)	6 (3.8%)	
Anthracyclines – no. (%)	27 (3.8%)	1 (0.6%)	
Familiale – no. (%)	18 (2.5%)	5 (3.1%)	
Péri-partum – no. (%)	12 (1.7%)	0 (0%)	
Autre – no. (%)	10 (1.4%)	4 (2.5%)	

Tableau 4. (Suite)

Biologie	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
Cholestérol total – g/dL (no.)	1.90 ± 0.47 (690)	1.89 ± 0.53 (149)	0.807
Triglycérides – g/L (no.)	1.52 ± 1.12 (689)	1.50 ± 0.79 (149)	0.802
HDL cholestérol – g/dL (no.)	0.47 ± 0.16 (682)	0.46 ± 0.16 (148)	0.489
LDL cholestérol – g/dL (no.)	1.13 ± 0.38 (672)	1.14 ± 0.43 (146)	0.864
Glycémie – g/L (no.)	1.01 ± 0.28 (702)	1.06 ± 0.54 (158)	0.277
Natrémie – mEq/L (no.)	139 ± 8 (711)	137 ± 16 (160)	0.194
Kaliémie – mEq/L (no.)	4.2 ± 0.4 (708)	4.1 ± 0.4 (158)	0.080
Calcémie – mEq/L (n)	92.8 ± 5.53 (686)	93.0 ± 4.93 (147)	0.72
Phosphorémie – mEq/L (no.)	36.5 ± 8.0 (681)	35.1 ± 6.4 (145)	0.06
Urée – g/L (no.)	0.49 ± 0.29 (709)	0.49 ± 0.30 (158)	0.928
Créatinine – mg/L (no.)	12.2 ± 11.1 (710)	11.4 ± 5.1 (159)	0.417
Cl MDRD – ml/min/1,73 m ² (no.)	78.7 ± 29.6 (710)	79.2 ± 30.6 (159)	0.85
Uricémie – mg/L (no.)	75.3 ± 24.0 (637)	80.2 ± 25.2 (140)	0.028
Hémoglobine – g/dL (no.)	13.5 ± 1.6 (707)	13.7 ± 1.8 (156)	0.142
Protidémie – g/L (no.)	71.0 ± 16.0 (688)	69.8 ± 7.8 (148)	0.395
Albuminémie – g/L (no.)	40.7 ± 3.5 (682)	40.6 ± 4.0 (147)	0.63
HbA1C – % (no.)	6.1 ± 1.0 (526)	6.1 ± 0.9 (101)	0.969

Neurohormones	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
ARP médiane (ng/ml/h) [IQR] (no.)	3.13 [0.95-7.54] (660)	2.60 [0.90-5.90] (141)	0.19
Aldostérone médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	103.5 [50-223] (662)	83 [43-176] (141)	0.09
BNP (Shionoria) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	31.4 [10.7-98.3] (112)	46.1 [16.6-105.2] (36)	0.54
BNP (Triage) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	92.9 [38.0-225.0] (190)	181.0 [70.0-381.0] (55)	0.003
BNP (Centaur) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	110 [35-293] (365)	134 [51-569] (55)	0.08
Noradrénaline médiane (µg/L) [IQR] (no.)	0.32 [0.22-0.46] (649)	0.37 [0.24-0.53] (136)	0.046

ECG	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
PR – ms	175 ± 29.5	181 ± 32	0.066
QRS – ms	122 ± 36	127 ± 36	0.141
BBG – no (%)	251 (35.3%)	61 (38.1%)	0.85

Holter	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
No. (%)	703 (98.9%)	156 (97.5%)	
FC moyenne – bpm (no.)	68 ± 11	68 ± 11	0.838
ESV – médiane [IQR]	190 [17-1336]	612 [67-2403]	< 0.0001
Polymorphisme – no. (%)	403 (61.2%)	111 (72.1%)	0.001
Doublets – no. (%)	188 (26.7%)	43 (27.6%)	0.83
Triplets – no. (%)	88 (12.5%)	30 (19.2%)	0.02
TVNS – no. (%)	154 (21.9%)	53 (34.0%)	0.001
Nombre QRS TV – médiane [IQR]	5 [4-8]	6 [5-11]	0.112

Tableau 4. (Suite)

Epreuve d'effort métabolique	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
No. (%)	680 (95.6%)	148 (92.5%)	
Durée de l'effort – ms	576 ± 280	547 ± 199	0.236
FC repos – bpm	75.5 ± 16	77.5 ± 17	0.164
FC maximale – bpm	130 ± 28	128.5 ± 28	0.564
TAS repos – mmHg	111 ± 21.5	112 ± 22	0.547
TAD repos – mmHg	75 ± 14	76 ± 13	0.409
TAS maximale – mmHg	151 ± 35	148 ± 36	0.380
Pic de VO ₂ – ml/min/kg	18.2 ± 6.15	17.1 ± 5.8	0.033
% Pic de VO ₂ théorique – %	69.2 ± 19.3	65.5 ± 18.6	0.035
Quotient respiratoire	1.36 ± 4.23	1.16 ± 0.12	0.577
Pic de VE/VCO ₂ (no.)	35 ± 7.9 (464)	36.4 ± 7.8 (92)	0.129
Pente VE/VCO ₂ (no.)	32 ± 8.3 (463)	33.5 ± 8.8 (90)	0.110

Scintigraphie cardiaque	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
No. (%)	699 (98.3%)	156 (97.5%)	
FEVG – %	37 ± 11	33 ± 10	< 0.0001
FEVD – %	40 ± 11	37 ± 12	0.001

Echographie cardiaque	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
Diamètre OG – mm (no.)	43.3 ± 8.5 (698)	46.5 ± 8.7 (156)	< 0.0001
Surface OG – cm ² (no.)	24.5 ± 8.1 (607)	27.3 ± 8.4 (128)	0.001
Septum – mm (no.)	9.6 ± 2.6 (690)	9.8 ± 2.6 (154)	0.395
Paroi postérieure – mm (no.)	9.5 ± 2.1 (684)	9.9 ± 2.3 (154)	0.029
DTDVG – mm (no.)	63 ± 10 (704)	67 ± 12 (156)	< 0.0001
DTSVG – mm (no.)	52 ± 11 (673)	57 ± 13 (151)	< 0.0001
VTDVG – ml/m ² (no.)	186 ± 89 (671)	217 ± 106 (145)	< 0.0001
VTSVG – ml/m ² (no.)	123 ± 75.5 (658)	151.5 ± 87 (142)	< 0.0001
FEVG (Simpson) – % (no.)	36 ± 12 (657)	33 ± 11 (143)	0.002
FEVG (visuelle) – % (no.)	35 ± 11 (676)	33 ± 10 (153)	0.012
Masse VG – g (no.)	258 ± 93 (663)	303 ± 111 (149)	< 0.0001
VTI sous aortique – cm (no.)	16 ± 4.5 (632)	15 ± 5 (132)	0.070
VTI aortique – cm (no.)	24.7 ± 9.5 (692)	23.2 ± 8.3 (154)	0.091
Pic de E – m/s (no.)	0.71 ± 0.28 (701)	0.74 ± 0.27 (157)	0.218
Pic de A – m/s (no.)	0.62 ± 0.22 (585)	0.59 ± 0.23 (117)	0.165
Rapport E/A – no (no.)	1.31 ± 0.97 (584)	1.62 ± 1.92 (116)	0.092
TDM – ms (no.)	192 ± 72 (684)	179 ± 83 (151)	0.059
TRIV – ms (no.)	110 ± 33 (559)	102 ± 31 (110)	0.019
Diamètre VD – mm (no.)	29 ± 7 (691)	31 ± 8 (151)	0.035
TAPSE – mm (no.)	21 ± 6 (504)	20 ± 5 (98)	0.260
Surface OD – cm ² (no.)	18.7 ± 7.3 (486)	21.2 ± 8.6 (94)	0.010
PAPs – mmHg (no.)	27 ± 13 (461)	28 ± 12.5 (108)	0.642
TpAccPulm – ms (no.)	108 ± 31 (655)	102.5 ± 33 (147)	0.058
VTI Pulm – cm (no.)	15.7 ± 5.8 (604)	15 ± 5 (127)	0.22
VCI max – mm (no.)	16 ± 6 (616)	16 ± 6 (129)	0.323
VCI min – mm (no.)	8 ± 7 (571)	9 ± 7 (114)	0.064

Les patients avec EVR étaient également significativement moins en rythme sinusal ($p = 0.004$) comme illustré sur la Figure 8.

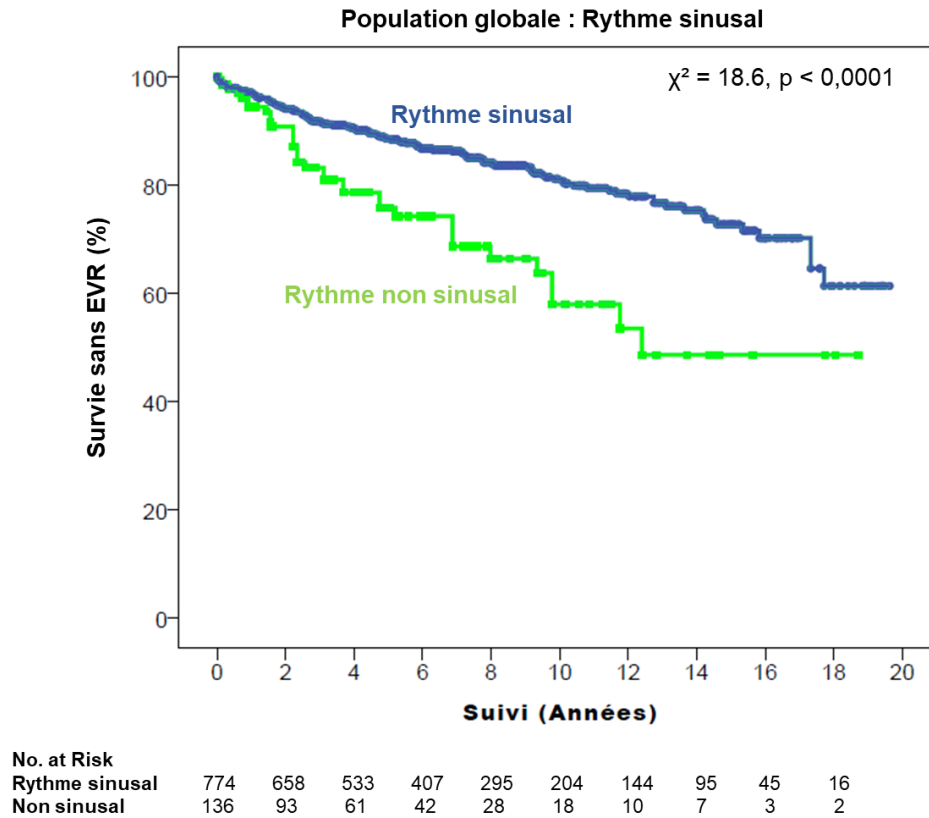


Figure 8. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du rythme

Les patients avec EVR étaient significativement plus souvent des fumeurs sévères ou non ($p=0.04$) et plus souvent hypertendus ($p=0.05$). La classe III et IV de la NYHA était également associée de façon significative à la survenue d'un EVR en analyse univariée (HR 1.61; IC 95% [1.04-2.46] ; $p=0.031$) comme représenté sur la Figure 9.

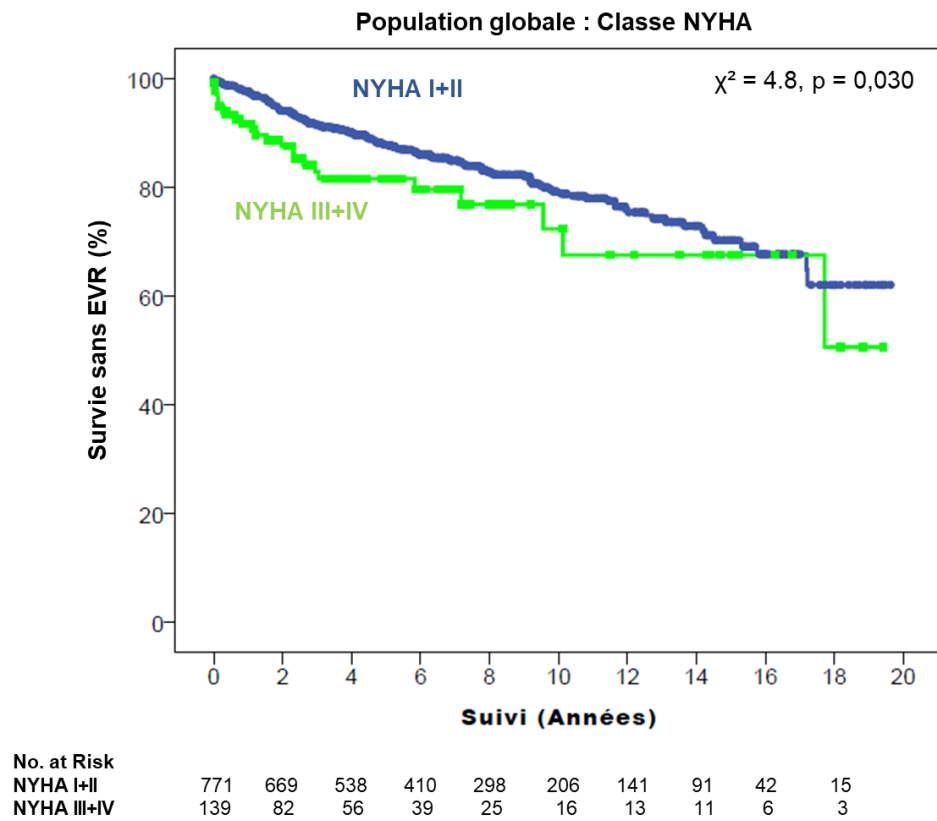


Figure 9. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction de la classe NYHA

Sur le plan thérapeutique, les patients avec un EVR avaient un taux de prescription significativement plus important de digoxine ($p=0.006$) comme illustré sur la Figure 10, d'amiodarone ($p=0.049$), d'antivitamines K ($p=0.031$) et de fibrates ($p=0.04$).

Parmi les paramètres biologiques, seule l'uricémie ($p = 0.028$) était significativement plus importante chez les patients avec EVR.

Concernant le bilan neuro-hormonal, seul le BNP par technique d'immunofluorescence selon la méthode TRIAGE ($p = 0.003$) était significativement plus élevé dans la population avec EVR, à la différence du BNP Centaur ($p=0.08$) et du BNP par technique radio-immunologique selon la méthode Shionoria ($p=0.54$). En revanche, après fusion des trois méthodes de dosage de BNP après découpage en déciles, le BNP

était significativement associé à la survenue d'un EVR ($p=0.002$) comme représenté sur la Figure 11.

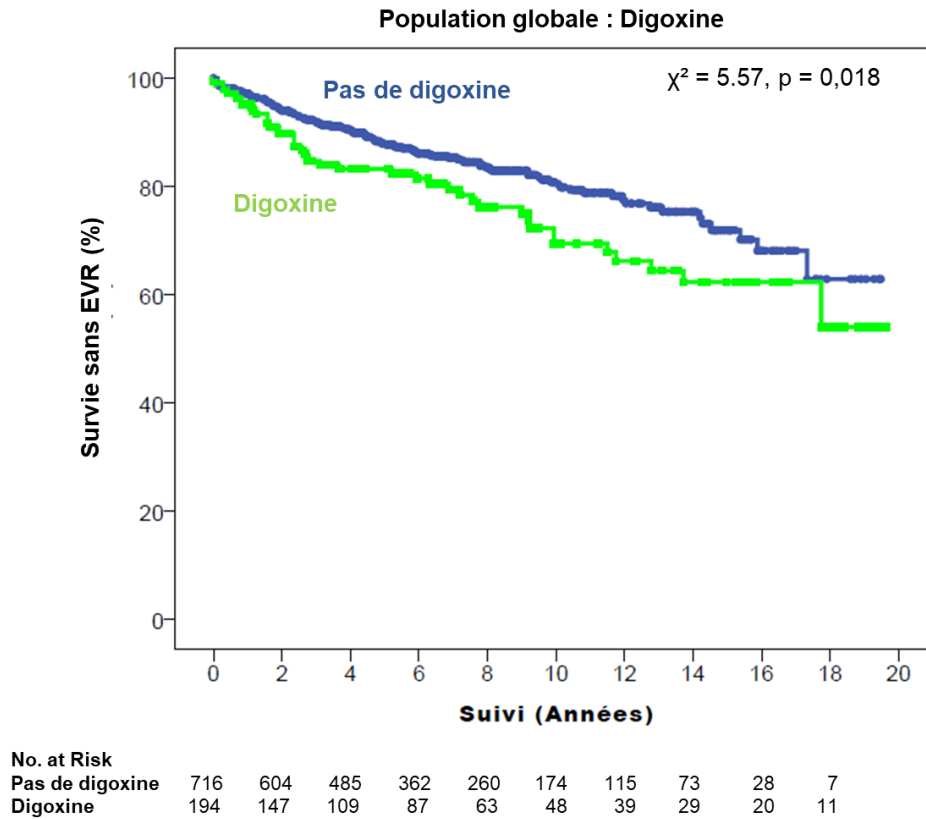


Figure 10. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du traitement ou non par Digoxine

La noradrénaline était également significativement plus élevée ($p=0.046$) dans la population avec EVR.

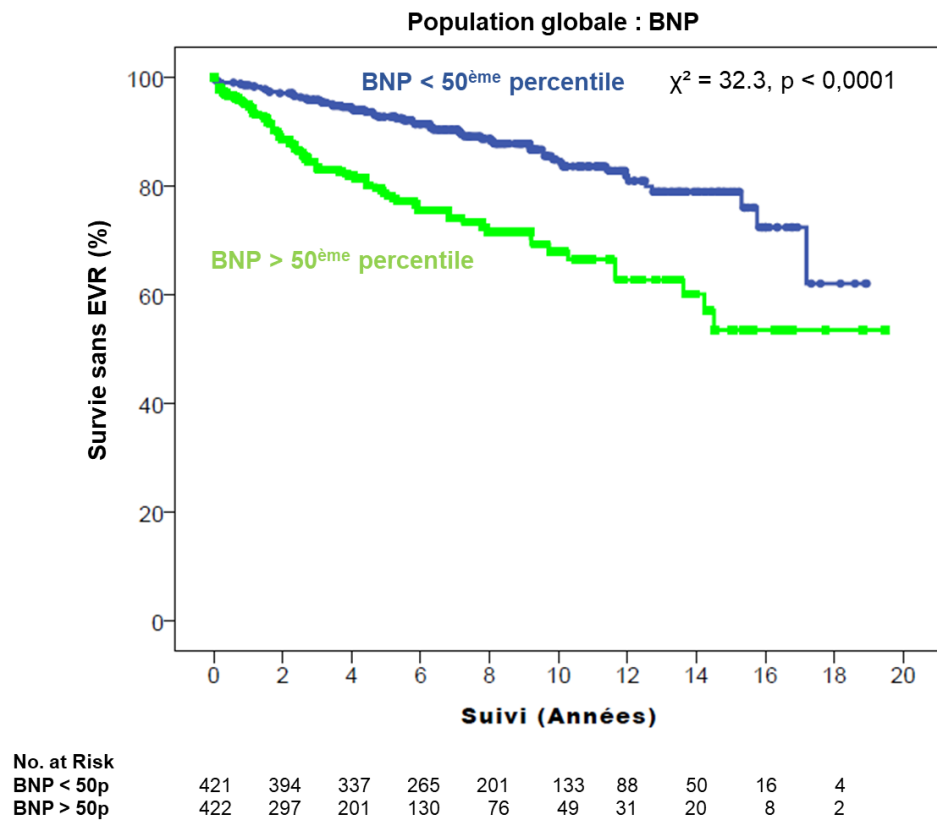


Figure 11. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du BNP fusionné et dichotomisé au 50^{ème} percentile

Sur le plan électrique, ni la durée de l'espace PR ($p=0.066$), ni la durée du QRS ($p=0.141$), ni la présence d'un bloc de branche gauche ($p=0.85$) à l'ECG de repos, n'étaient significativement différentes entre les 2 populations avec ou sans EVR. En analyse univariée, la durée du QRS dichotomisée selon un seuil de 150ms était significativement associée à la survenue d'un EVR (HR 1.47; IC 95% [1.06-2.05] ; $p=0.025$) comme représenté sur la Figure 12.

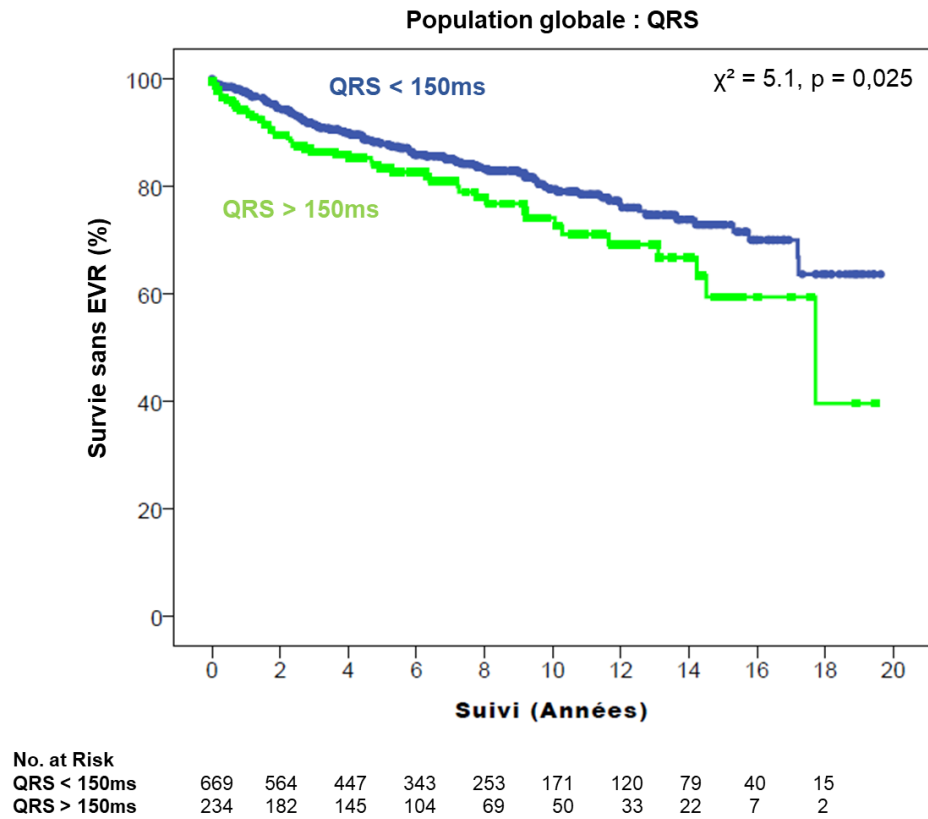


Figure 12. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du QRS dichotomisé selon un seuil de 150ms

Sur le Holter, le nombre d'ESV ($p < 0.0001$), le caractère polymorphe des ESV ($p = 0.001$), le nombre de triplets ($p = 0.02$) et de salves de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) ($p = 0.001$) étaient significativement plus élevés dans la population avec un EVR. Ces résultats sont illustrés par les Figures 13 et 14. La classification de Myerburg ($p = 0.003$) présentée en Annexe 1, qui permet également de classer l'extrasystolie ventriculaire observée sur le Holter en fonction des paramètres précédents, était également associée de façon significative à la survenue d'un EVR.

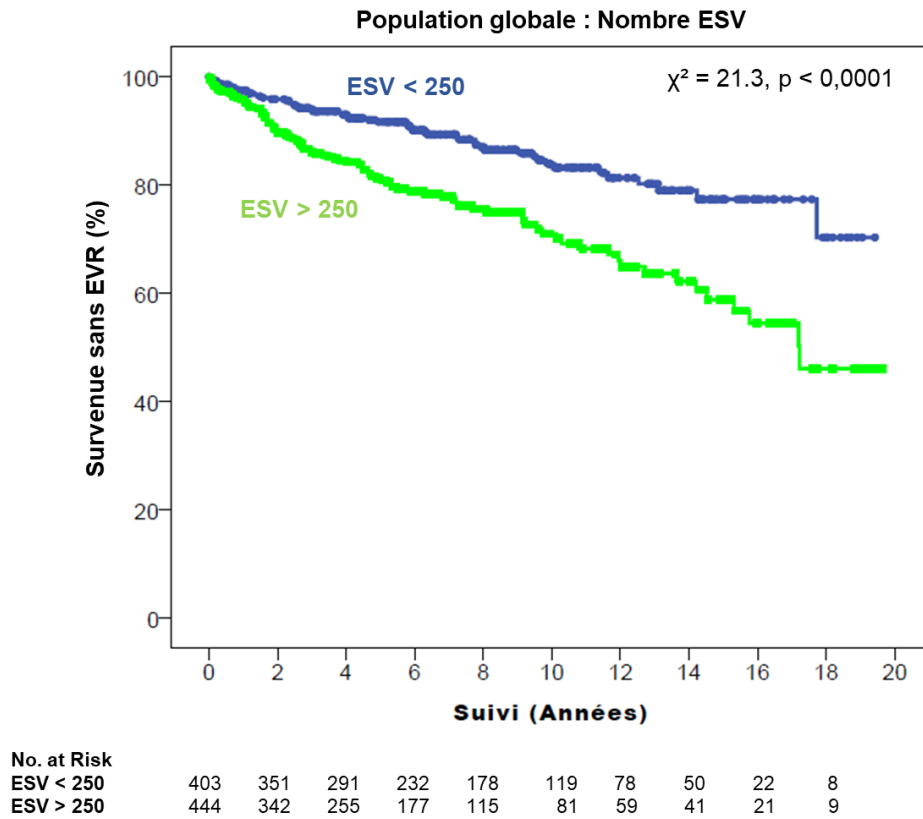


Figure 13. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du nombre d'ESV dichotomisé sur le seuil de 250 ESV

Parmi les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique, seul le pic de VO_2 ($p=0.033$) et son pourcentage par rapport à la théorique ($p=0.035$) étaient significativement plus bas dans la population avec EVR.

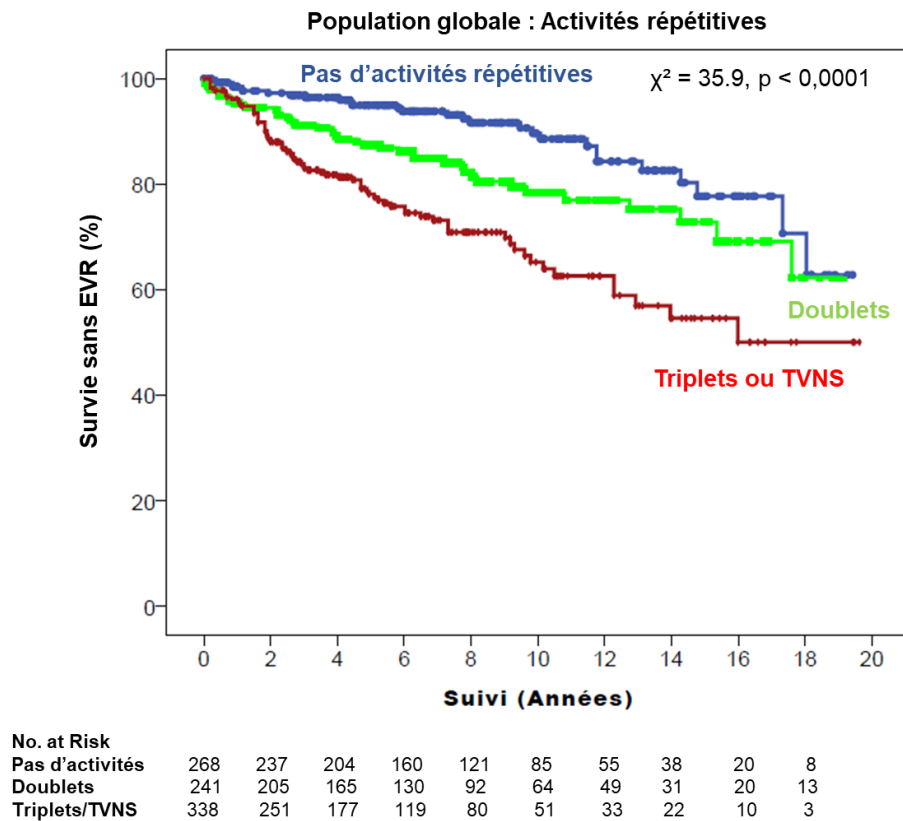


Figure 14. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction de la présence d'activités répétitives au Holter

Sur le plan morphologique, la FEVG ($p < 0.0001$) et la FEVD ($p = 0.001$) en scintigraphie sont significativement plus bas dans la population avec EVR.

En échocardiographie, la FEVG en Simpson ($p = 0.002$) ou visuelle ($p = 0.012$), la masse VG ($p < 0.0001$), le DTDVG ($p < 0.0001$), le DTSVG ($p < 0.0001$), le VTDVG ($p < 0.0001$), le VTSVG ($p < 0.0001$), le diamètre ($p < 0.0001$) et la surface de l'OG ($p = 0.001$), le TRIV ($p = 0.019$), la surface de l'OD ($p = 0.01$) et le diamètre VD ($p = 0.035$) sont significativement différents dans la population avec EVR par rapport à celle sans EVR. Le TAPSE ($p = 0.260$) et la PAPs ($p = 0.642$) n'étaient pas significativement différents dans la population avec EVR. L'impact du diamètre de l'OG et de la FEVG sur la survenue d'un EVR sont représentés sur les Figures 15 et 16.

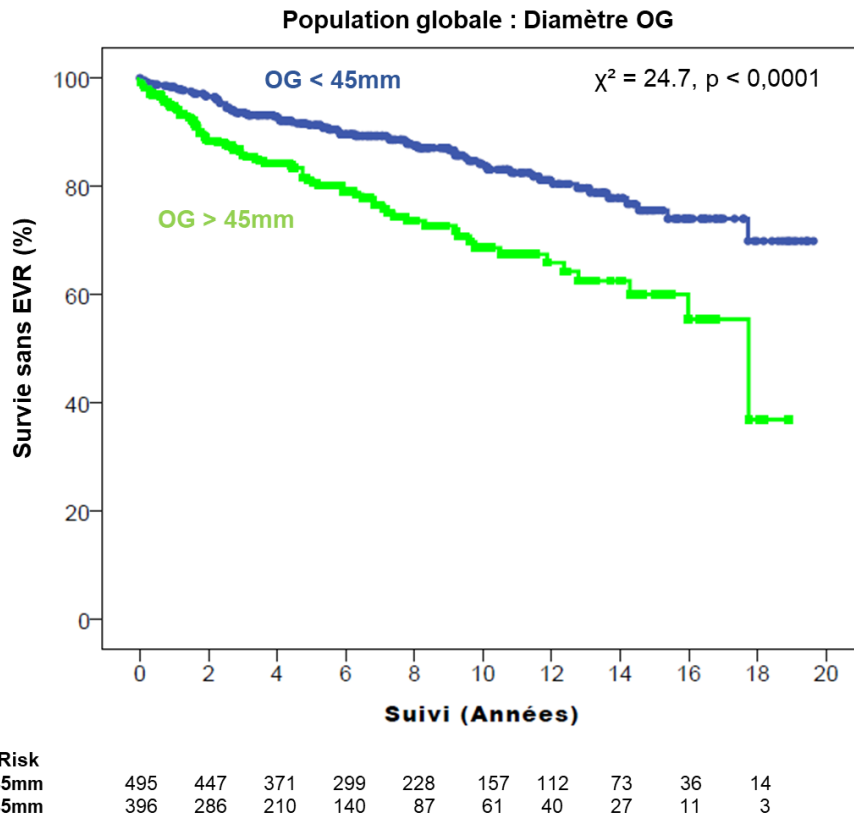


Figure 15. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction du diamètre de l'OG dichotomisé selon un seuil de 45mm

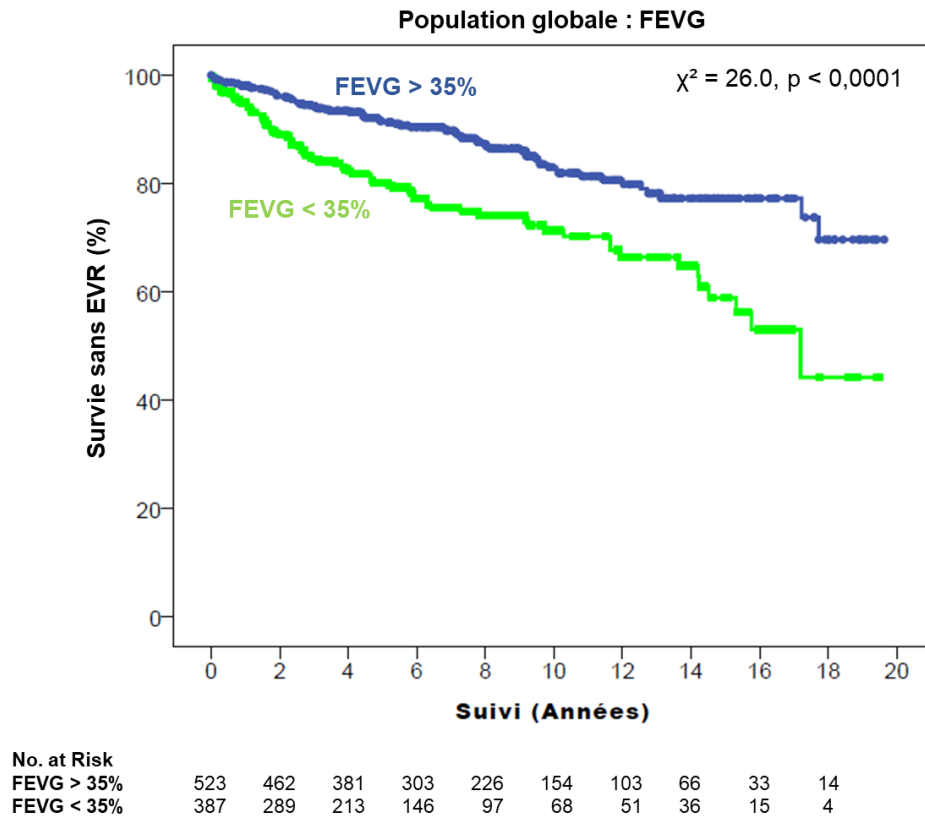


Figure 16. Courbe de Kaplan Meier représentant la survenue du critère de jugement principal d'EVR en fonction de la FEVG dichotomisée selon un seuil de 35%

Tableau 5. Paramètres liés à la survenue d'un événement rythmique grave en analyse univariée

Paramètres	Wald	HR [IC 95%]	p
Caractéristiques cliniques			
FEVG – %	24.8	1.04 [1.02-1.05]	< 0.0001
FEVG < 35%	24.7	2.21 [1.62-3.03]	< 0.0001
Sinusal	17.7	1.50 [1.24-1.81]	< 0.0001
Sexe féminin	11.7	0.48 [0.31-0.73]	0.001
Tabagisme	11.0		0.004
• Sevré	5.45	1.31 [1.04-1.63]	0.02
• Actif	10.7	1.49 [1.17-1.89]	0.001
NYHA III+IV	4.7	1.61 [1.04-2.46]	0.031
Age	4.4	1.01 [1.00-1.03]	0.036
Traitements			
AVK	9.0	1.61 [1.18-2.20]	0.003
Digoxine	5.5	1.51 [1.07-2.14]	0.019
Amiodarone	5.4	1.62 [1.08-2.45]	0.020
MRA	4.3	0.72 [0.52-0.98]	0.038
Bétabloquant	4.1	0.62 [0.39-0.98]	0.043
Biologie			
Uricémie	13.7	1.01 [1.00-1.02]	< 0.0001
Cholestérol	4.3	1.47 [1.02-2.12]	0.039
Neurohormones			
BNP (déciles)	37.5	1.21 [1.14-1.29]	< 0.0001
Noradrénaline (µg/L)	9.5	2.28 [1.35-3.86]	0.002
ECG			
PR – ms	7.4	1.01 [1.00-1.01]	0.007
QRS – ms	7.4	1.01 [1.00-1.01]	0.006
QRS > 150ms	5.0	1.47 [1.05-2.05]	0.025
Holter			
Myerburg	44.7		< 0.0001
Activités répétitives	39.8		< 0.0001
• Doublets	0.10	1.04 [0.82 – 1.33]	0.75
• Triplet et/ou TVNS	24.6	1.98 [1.51 – 2.58]	< 0.0001
ESV > 250	25.9	2.35 [1.69-3.28]	< 0.0001
Polymorphisme	15.9	1.42 [1.20 – 1.69]	< 0.0001
Epreuve d'effort métabolique			
Pente VE/VCO ₂	16.5	1.04 [1.02-1.06]	< 0.0001
% Pic de VO ₂ théorique – %	15.2	1.02 [1.01-1.03]	< 0.0001
Pic de VE/VCO ₂	14.1	1.04 [1.02-1.06]	< 0.0001
Pic de VO ₂ – ml/min/kg	12.6	1.06 [1.02-1.09]	< 0.0001
TAS Max	10.9	1.01 [1.00-1.01]	0.001
FC Max	7.8	1.01 [1.00-1.01]	0.005
Quotient respiratoire	6.9	5.21 [1.52-17.9]	0.009
Scintigraphie cardiaque			
FEVG – %	24.8	1.04 [1.02-1.05]	< 0.0001
FEVD – %	19.2	1.03 [1.02-1.05]	< 0.0001

Tableau 5. (Suite)

Echographie cardiaque			
Diamètre OG – mm	45.4	1.06 [1.04-1.08]	< 0.0001
Surface OG	37.6	1.04 [1.03-1.06]	< 0.0001
DTDVG – mm	34.8	1.04 [1.03-1.06]	< 0.0001
MasseVG	32.5	1.00 [1.00-1.01]	< 0.0001
VTDVG – ml/m ²	25.3	1.00 [1.00-1.01]	< 0.0001
FEVG – %	24.8	1.04 [1.02-1.05]	< 0.0001
SurfOD	20.9	1.05 [1.03-1.07]	< 0.0001
EA	16.1	1.21 [1.10-1.33]	< 0.0001
Diamètre VD – mm	12.8	1.04 [1.02-1.06]	< 0.0001
VTI Pulm – cm	8.9	1.07 [1.02-1.11]	0.003
TDM	7.5	1.00 [1.00-1.01]	0.006
TpAccPulm – ms	6.4	1.01 [1.00-1.01]	0.012
VCI max – mm	6.4	1.04 [1.01-1.07]	0.012
VTIsAo	6.4	1.05 [1.01-1.10]	0.011
TRIV	5.3	1.01 [1.00-1.01]	0.022

2- Analyses multivariées

Les facteurs prédictifs indépendants de survenue d'un EVR en analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 6. Deux analyses différentes ont été réalisées à la fois sur l'ensemble du suivi mais aussi sur un suivi à un an ; trois et cinq ans. La première analyse a été réalisée en étudiant les paramètres en tant que variables quantitatives (panel de gauche). La deuxième a été réalisée avec des paramètres dichotomisés en 2 sous-groupes en fonction de valeurs seuils déterminées à partir de courbes ROC (panel de droite).

Sur l'ensemble du suivi, peu importe le type d'analyse, le sexe, la durée des QRS, la présence d'activités répétitives au Holter étaient des facteurs prédictifs indépendants d'EVR. La FEVG était associée de façon indépendante à la survenue d'un EVR que lorsqu'elle était analysée en tant que variable qualitative avec une valeur seuil de 35%. Le BNP après fusion des trois méthodes et découpage en déciles, était associé de façon indépendante à la survenue d'un EVR que lorsqu'il était analysé en tant que variable quantitative. Enfin le diamètre de l'OG, le rythme sinusal et la prise de digoxine étaient également des facteurs prédictifs indépendants d'EVR.

Les analyses sur un suivi à 3 et 5 ans retrouvaient des facteurs prédictifs indépendants d'EVR similaires à l'analyse sur l'ensemble du suivi à l'exception de la Noradrénaline qui n'était retrouvée qu'en analyse multivariée à 5 ans et en étant étudiée en tant que variable qualitative avec un seuil à 0.35 µg/L.

Sur l'analyse à un an, parmi les paramètres cités précédemment, seule la durée du QRS était retrouvée comme associée de façon indépendant à la survenue d'un EVR. La classification NYHA et la prise d'antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes n'étaient des facteurs prédictifs indépendants d'EVR que sur l'analyse à un an.

Tableau 6. Paramètres liés à la survenue d'un événement rythmique grave en analyse multivariée avec analyse réalisée en variables quantitatives (panel de gauche) et en variables qualitatives (panel de droite)

Paramètres quantitatifs	Wald Chi-Square	HR [IC 95%]	p
Sur l'ensemble du suivi (n = 731 pts, 119 EVR)			
Activités répétitives	15.3		< 0.0001
• Doublets	3.2	1.50 [0.96 – 2.33]	0.07
• Triplets / TVNS	14.9	2.80 [1.66 – 4.72]	< 0.0001
Diamètre OG – mm	7.6	1.03 [1.01 – 1.06]	0.006
Sexe féminin	6.7	0.71 [0.55 – 0.92]	0.010
Digoxine	5.8	1.63 [1.10 – 2.44]	0.016
QRS – ms	5.2	1.01 [1.00 – 1.01]	0.022
BNP – pg/ml	4.1	1.08 [1.00 – 1.17]	0.043

Sur un suivi à un an (n = 731 pts, 20 EVR)			
QRS – mm	6.0	1.01 [1.00 – 1.03]	0.014
% Pic de VO ₂ théorique	5.6	1.03 [1.00 – 1.06]	0.018
MRA	4.2	0.37 [0.14 – 0.96]	0.040

Sur un suivi à trois ans (n = 731 pts, 61 EVR)			
BNP – pg/ml	10.0	1.20 [1.07 – 1.34]	0.002
Activités répétitives	8.6		0.013
• Doublets	1.3	1.42 [0.78 – 2.60]	0.255
• Triplets / TVNS	8.4	3.42 [1.49 – 7.87]	0.004
Digoxine	8.0	2.13 [1.26 – 3.60]	0.005
Sexe féminin	6.3	0.60 [0.40 – 0.89]	0.012
QRS – ms	4.0	1.01 [1.00 – 1.01]	0.047

Sur un suivi à cinq ans (n = 731 pts, 77 EVR)			
BNP – pg/ml	11.5	1.18 [1.07 – 1.29]	0.001
Activités répétitives	10.3		0.006
• Doublets	1.9	1.46 [0.85 – 2.51]	0.171
• Triplets / TVNS	10.0	3.17 [1.55 – 6.49]	0.002
Diamètre OG – mm	4.6	1.03 [1.00 – 1.06]	0.032
Sexe féminin	4.4	0.71 [0.51 – 0.98]	0.035

Paramètres qualitatifs	Wald Chi-Square	HR [IC 95%]	p
Sur l'ensemble du suivi (n = 731 pts, 119 EVR)			
Activités répétitives	20.7		< 0.0001
• Doublets	5.4	1.68 [1.09 – 2.61]	0.020
• Triplets / TVNS	19.6	3.15 [1.90 – 5.26]	< 0.0001
Rythme Sinusal	10.5	0.70 [0.56 – 0.87]	0.001
FEVG < 35%	9.2	1.38 [1.12 – 1.70]	0.002
Sexe féminin	6.3	0.72 [0.56 – 0.93]	0.012
QRS > 150ms	5.6	1.26 [1.04 – 1.53]	0.018

Sur un suivi à un an (n = 731 pts, 20 EVR)			
QRS > 150ms	9.9	2.04 [1.30 – 3.18]	0.002
NYHA III+IV	9.7	1.86 [1.17 – 2.94]	0.008
MRA	4.6	0.35 [0.13 – 0.92]	0.032

Sur un suivi à trois ans (n = 731 pts, 61 EVR)			
FEVG < 35%	7.8	1.62 [1.15 – 2.28]	0.005
Activités répétitives	7.2		0.027
• Doublets	0.9	1.35 [0.74 – 2.46]	0.335
• Triplets / TVNS	7.1	3.09 [1.35 – 7.09]	0.008
Digoxine	6.0	1.93 [1.14 – 3.26]	0.014
BNP	5.8	1.49 [1.08 – 2.05]	0.016
Sexe féminin	5.4	0.62 [0.42 – 0.93]	0.020

Sur un suivi à cinq ans (n = 731 pts, 77 EVR)			
Activités répétitives	12.9		0.002
• Doublets	2.7	1.57 [0.92 – 2.69]	0.100
• Triplets / TVNS	12.3	3.53 [1.75 – 7.14]	< 0.0001
FEVG < 35%	9.7	1.51 [1.17 – 1.97]	0.002
AVK	6.3	1.78 [1.13 – 2.80]	0.012
Noradrénaline > 0.35µg/L	6.1	1.34 [1.06 – 1.69]	0.013

En analyse avec variables qualitatives, les valeurs seuils pour le BNP, la FEVG, le QRS, sont respectivement 50^{ème} percentile (35 pg/ml pour le BNP Shionoria, 105 pg/ml pour le BNP Triage, 120 pg/ml pour le BNP Centaur), 35%, 150ms. La classe NYHA est dichotomisée entre NYHA I-II et III-IV.

D. Facteurs prédictifs de décès cardiovasculaire et décès hémodynamique

1- Analyses univariées

Les paramètres des patients en fonction de la survenue ou non d'un décès toute cause et d'un décès cardiovasculaire sont présentés en Annexes 2 et 3.

2- Analyses multivariées

Les facteurs prédictifs indépendants de survenue de décès cardiovasculaire et décès hémodynamique en analyse multivariée sont présentés dans les Tableaux 7 et 8.

L'analyse sur l'ensemble du suivi, l'âge, le pic de VO₂ théorique, le statut III+IV de la NYHA, le traitement par MRA étaient des facteurs prédictifs indépendants de décès cardiovasculaire et de décès hémodynamique qui n'étaient pas retrouvés comme facteurs prédictifs indépendants de survenue d'EVR.

Le BNP, le diamètre de l'OG, le rythme sinusal et les activités répétitives au Holter étaient des facteurs prédictifs indépendants en commun, de survenue de décès cardiovasculaire, de décès hémodynamique et d'EVR.

Le sexe ainsi que la taille des QRS n'étaient pas retrouvés comme facteurs prédictifs indépendants de survenue de décès cardiovasculaire ou hémodynamique.

La digoxine était un facteur prédictif indépendant de décès cardiovasculaire mais pas de décès hémodynamique.

Tableau 7. Paramètres liés à la survenue d'un décès cardiovasculaire en analyse multivariée avec analyse réalisée en variables quantitatives (panel de gauche) et en variables qualitatives (panel de droite)

Paramètres quantitatifs	Wald Chi-Square	HR [IC 95%]	p
Sur l'ensemble du suivi (n = 737 pts, 215 DCCV)			
% Pic de VO ₂ théorique	25.6	1.02 [1.01 – 1.03]	< 0.0001
BNP – pg/ml	24.0	1.16 [1.10 – 1.24]	< 0.0001
Age	22.9	1.03 [1.02 – 1.04]	< 0.0001
Diamètre OG – mm	17.2	1.04 [1.02 – 1.05]	< 0.0001
Digoxine	9.3	1.58 [1.18 – 2.12]	0.002
NYHA III+IV	7.6	1.27 [1.07 – 1.50]	0.006
ESV	6.3	1.00 [1.00 – 1.00]	0.012
MRA	6.1	0.71 [0.54 – 0.93]	0.014

Sur un suivi à un an (n = 737 pts, 33 DCCV)			
NYHA III+IV	10.8	1.89 [1.29 – 2.76]	0.001
BNP – pg/ml	8.8	1.27 [1.08 – 1.49]	0.003
Noradrénaline – µg/L	6.8	3.52 [1.36 – 9.07]	0.009

Sur un suivi à trois ans (n = 737 pts, 85 DCCV)			
BNP – pg/ml	12.8	1.21 [1.09 – 1.35]	< 0.0001
ESV	12.3	1.00 [1.00 – 1.00]	< 0.0001
% Pic de VO ₂ théorique	10.1	1.03 [1.01 – 1.04]	0.001
Rythme sinusal	9.3	0.69 [0.55 – 0.88]	0.002
NYHA III+IV	8.8	1.43 [1.13 – 1.82]	0.003
Noradrénaline – µg/L	7.4	2.53 [1.30 – 4.94]	0.006
Digoxine	5.8	1.75 [1.11 – 2.75]	0.016

Paramètres qualitatifs	Wald Chi-Square	HR [IC 95%]	p
Sur l'ensemble du suivi (n = 737 pts, 215 DCCV)			
Pic de VO ₂ théo < 60%	33.2	1.54 [1.33 – 1.79]	< 0.0001
NYHA III+IV	14.6	1.38 [1.17 – 1.64]	< 0.0001
BNP > 50 ^{ème} percentile	14.5	1.38 [1.17 – 1.63]	< 0.0001
Rythme sinusal	12.4	0.74 [0.62 – 0.87]	< 0.0001
Age ≤ 30 ans	11.5		0.009
• Age 31 – 49 ans	1.4	1.50 [0.76 – 2.94]	0.239
• Age 50 – 59 ans	0.5	1.12 [0.81 – 1.54]	0.488
• Age ≥ 60 ans	0.2	0.93 [0.68 – 1.26]	0.639
Activités répétitives	11.2		0.004
• Doublets	5.7	1.51 [1.07 – 2.11]	0.017
• Triplets / TVNS	9.0	1.79 [1.22 – 2.60]	0.003
Diamètre OG > 45mm	8.1	1.25 [1.07 – 1.47]	0.004
Noradrénaline > 0.35µg/L	6.4	1.20 [1.04 – 1.38]	0.011
MRA	3.9	0.75 [0.57 – 0.99]	0.047

Sur un suivi à un an (n = 737 pts, 33 DCCV)			
NYHA III+IV	18.9	2.16 [1.53 – 3.07]	< 0.0001
BNP > 50 ^{ème} percentile	9.8	2.34 [1.37 – 4.00]	0.002
Noradrénaline > 0.35µg/L	4.9	1.55 [1.05 – 2.29]	0.027

Sur un suivi à trois ans (n = 737 pts, 85 DCCV)			
Pic de VO ₂ théo < 60%	17.7	1.72 [1.33 – 2.21]	< 0.0001
NYHA III+IV	16.6	1.61 [1.28 – 2.03]	< 0.0001
Rythme sinusal	15.2	0.63 [0.51 – 0.80]	< 0.0001
BNP > 50 ^{ème} percentile	13.8	1.72 [1.29 – 2.29]	< 0.0001
Noradrénaline > 0.35µg/L	6.5	1.34 [1.07 – 1.68]	0.011
MRA	4.0	0.65 [0.42 – 0.99]	0.047

Tableau 7. (Suite)

Sur un suivi à cinq ans (n = 731 pts, 77 EVR)			
BNP – pg/ml	30.8	1.29 [1.18 – 1.41]	< 0.0001
Rythme sinusal	10.8	0.71 [0.58 – 0.87]	0.001
% Pic de VO ₂ théorique	10.7	1.02 [1.01 – 1.03]	0.001
Activités répétitives	8.9		0.012
• Doublets	5.3	1.66 [1.07 – 2.56]	0.021
• Triplets / TVNS	5.9	1.87 [1.13 – 3.09]	0.015
NYHA III+IV	7.9	1.34 [1.09 – 1.64]	0.005
MRA	6.7	0.62 [0.43 – 0.89]	0.009
Noradrénaline – µg/L	6.5	2.22 [1.20 – 4.11]	0.011
FEVG – %	6.4	1.03 [1.01 – 1.05]	0.011
ESV	4.7	1.00 [1.00 – 1.00]	0.030
Digoxine	4.2	1.50 [1.01 – 2.21]	0.042

Sur un suivi à cinq ans (n = 731 pts, 77 EVR)			
Pic de VO ₂ théo < 60%	23.4	1.60 [1.32 – 1.94]	< 0.0001
Rythme sinusal	19.9	0.64 [0.53 – 0.78]	< 0.0001
NYHA III+IV	14.6	1.47 [1.21 – 1.79]	< 0.0001
Activités répétitives	14.5		0.001
• Doublets	8.4	1.89 [1.23 – 2.90]	0.004
• Triplets / TVNS	9.6	2.18 [1.33 – 3.57]	0.002
BNP > 50 ^{ème} percentile	13.6	1.51 [1.21 – 1.87]	< 0.0001
Noradrénaline > 0.35µg/L	11.6	1.37 [1.14 – 1.64]	0.001

En analyse avec variables qualitatives, les valeurs seuils pour le BNP, la FEVG, le QRS et la Noradrénaline sont respectivement 50^{ème} percentile (55 pg/ml pour le BNP Shionoria, 160 pg/ml pour le BNP Triage, 170 pg/ml pour le BNP Centaur), 35%, 150ms et 0.35 µg/L. La classe NYHA est dichotomisée entre NYHA I-II et III-IV.

Tableau 8. Paramètres liés à la survenue d'un décès hémodynamique en analyse multivariée avec analyse réalisée en variables quantitatives (panel de gauche) et en variables qualitatives (panel de droite)

Paramètres quantitatifs	Wald Chi-Square	HR [IC 95%]	p
Sur l'ensemble du suivi (n = 724 pts, 123 DC ICC)			
BNP – pg/ml	24.4	1.24 [1.14 – 1.35]	< 0.0001
Age	20.6	1.04 [1.02 – 1.05]	< 0.0001
% Pic de VO ₂ théorique	17.0	1.03 [1.01 – 1.04]	< 0.0001
NYHA III+IV	15.5	1.50 [1.23 – 1.84]	< 0.0001
Diamètre OG – mm	14.7	1.04 [1.02 – 1.07]	< 0.0001
TA systolique – mmHg	12.7	1.02 [1.01 – 1.03]	< 0.0001
MRA	5.8	0.64 [0.44 – 0.92]	0.016

Sur un suivi à un an (n = 724 pts, 18 DC ICC)			
NYHA III+IV	13.3	2.99 [1.66 – 5.38]	< 0.0001
BNP – pg/ml	7.8	1.62 [1.15 – 2.28]	0.005
Diamètre OG – mm	5.6	1.07 [1.01 – 1.12]	0.018

Sur un suivi à trois ans (n = 724 pts, 50 DC ICC)			
BNP – pg/ml	28.0	1.55 [1.32 – 1.82]	< 0.0001
NYHA III+IV	22.5	2.05 [1.52 – 2.75]	< 0.0001
Rythme sinusal	13.6	0.57 [0.43 – 0.77]	< 0.0001
ESV	8.4	1.00 [1.00 – 1.00]	0.004
Noradrénaline – µg/L	6.3	2.89 [1.26 – 6.64]	0.012
MRA	4.8	1.89 [1.07 – 3.36]	0.028

Paramètres qualitatifs	Wald Chi-Square	HR [IC 95%]	p
Sur l'ensemble du suivi (n = 724 pts, 123 DC ICC)			
NYHA III+IV	28.2	1.71 [1.40 – 2.09]	< 0.0001
Pic de VO ₂ théo < 60%	22.6	1.63 [1.33 – 1.99]	< 0.0001
BNP > 50 ^{ème} percentile	15.7	1.64 [1.28 – 2.09]	< 0.0001
Age ≤ 30 ans	11.7		0.009
• Age 31 – 49 ans	0.1	1.16 [0.53 – 2.51]	0.710
• Age 50 – 59 ans	0.4	1.13 [0.77 – 1.68]	0.531
• Age ≥ 60 ans	1.2	1.25 [0.84 – 1.85]	0.275
Diamètre OG > 45mm	9.5	1.40 [1.13 – 1.73]	0.002
Rythme sinusal	7.1	0.75 [0.60 – 0.92]	0.008
TAs < 110 mmHg	5.7	1.25 [1.04 – 1.51]	0.017
MRA	4.2	0.68 [0.47 – 0.98]	0.041

Sur un suivi à un an (n = 724 pts, 18 DC ICC)			
NYHA III+IV	23.2	3.92 [2.25 – 6.85]	< 0.0001

Sur un suivi à trois ans (n = 724 pts, 50 DC ICC)			
NYHA III+IV	27.6	2.17 [1.62 – 2.90]	< 0.0001
BNP > 50 ^{ème} percentile	12.7	2.60 [1.54 – 4.40]	< 0.0001
Rythme sinusal	10.3	0.61 [0.45 – 0.83]	0.001
Pic de VO ₂ théo < 60%	8.8	1.71 [1.20 – 2.43]	0.003
Noradrénaline > 0.35µg/L	8.6	1.61 [1.17 – 2.21]	0.003
MRA	4.1	0.56 [0.32 – 0.98]	0.043

Tableau 8. (Suite)

Sur un suivi à cinq ans (n = 724 pts, 79 DC ICC)			
BNP – pg/ml	30.9	1.43 [1.26 – 1.62]	< 0.0001
NYHA III+IV	16.3	1.68 [1.31 – 2.16]	< 0.0001
Rythme sinusal	9.1	0.68 [0.52 – 0.87]	0.003
FEVG – %	8.7	1.04 [1.01 – 1.07]	0.003
Activités répétitives	7.8		0.020
• Doublets	1.3	1.28 [0.84 – 1.93]	0.248
• Triplets / TVNS	0.9	1.25 [0.80 – 1.95]	0.329
Age	7.6	1.03 [1.01 – 1.05]	0.006
% Pic de VO ₂ théorique	7.5	1.02 [1.01 – 1.04]	0.006
MRA	6.9	0.53 [0.33 – 0.85]	0.008
TA systolique – mmHg	4.4	1.02 [1.00 – 1.03]	0.037

Sur un suivi à cinq ans (n = 724 pts, 79 DC ICC)			
NYHA III+IV	29.2	1.93 [1.52 – 2.45]	< 0.0001
Rythme sinusal	18.0	0.59 [0.46 – 0.75]	< 0.0001
BNP > 50 ^{ème} percentile	14.1	1.88 [1.35 – 2.60]	< 0.0001
Noradrénaline > 0.35µg/L	12.9	1.56 [1.23 – 1.99]	< 0.0001
Pic de VO ₂ théo < 60%	12.4	1.59 [1.23 – 2.06]	< 0.0001
Activités répétitives	10.4		0.006
• Doublets	2.7	1.40 [0.94 – 2.10]	0.466
• Triplets / TVNS	0.5	1.18 [0.76 – 1.84]	0.100

En analyse avec variables qualitatives, les valeurs seuils pour le BNP, la FEVG, le QRS, la Tension artérielle systolique et la Noradrénaline sont respectivement 50^{ème} percentile (55 pg/ml pour le BNP Shionoria, 160 pg/ml pour le BNP Triage, 170 pg/ml pour le BNP Centaur), 35%, 150ms, 110mmHg et 0.35 µg/L. La classe NYHA est dichotomisée entre NYHA I-II et III-IV.

DISCUSSION

Nous avons conçu cette étude pour étudier l'incidence de survenue d'un EVR grave dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique et d'en rechercher les facteurs de risque afin de mieux sélectionner les patients qui pourraient bénéficier de l'implantation d'un DAI en prévention primaire.

A. Etude du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque non ischémique

Nous avons ainsi inclus 910 patients entre Janvier 1998 et Décembre 2014 avec une insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique indemnes d'événement rythmique et sous traitement médicamenteux optimal. La population de notre étude était jeune avec un âge 53 ± 12 ans, alors que l'âge moyen était de 64 ans dans l'étude DANISH qui est le dernier grand essai randomisé à s'être intéressé à l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique avec 1116 patients inclus (28). Nos patients présentaient également une insuffisance cardiaque moins sévère avec seulement 15.4% des patients présentant une dyspnée de stade 3 ou 4 contre 47% dans DANISH et une FEVG moyenne de $35 \pm 11\%$ alors que la FEVG médiane était de 25% [20-30] dans DANISH (28). Cette différence de sévérité s'explique par un choix différent dans les critères d'inclusion des patients. L'étude DANISH qui étudiait l'impact sur la mortalité de l'implantation d'un DAI, incluait donc des patients avec une FEVG inférieure ou égale à 35%, seuil actuellement reconnu pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire. Dans notre étude nous souhaitons étudier l'incidence des EVR graves et en préciser les facteurs de risque. Nous avons donc fait le choix d'inclure des patients ayant une FEVG supérieure à 35% afin de réévaluer le facteur prédictif de la FEVG.

L'ensemble de notre population bénéficiait d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, 84.3% des patients recevaient un traitement par bêtabloquant, 97.1% un IEC ou un ARA II et 41.4% un AMR. Ces taux de prescriptions

sont en dessous de ceux observés dans DANISH qui étaient respectivement 92%, 97% et 58% (28) mais satisfaisants au regard des résultats de l'étude Impact Reco où les taux de prescription des bêtabloquants et des IEC étaient respectivement de 70% et 68% en France (35,36).

En ce qui concerne le traitement électrique de l'insuffisance cardiaque, au moment du bilan pronostique, 13.4% des patients bénéficiaient d'un DAI et 7.3% d'un stimulateur triple chambre pour resynchronisation cardiaque. Ces taux sont superposables à ceux de l'étude PARADIGM-HF qui est le dernier grand essai randomisé dans l'insuffisance cardiaque systolique qui comportait 40% de patients avec une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique (37). Ils sont par contre très inférieurs à ceux de l'étude DANISH, s'expliquant par la moindre sévérité de notre population (28).

Dans ce travail, nous voulions étudier le risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique qui correspond au risque de décéder d'une mort subite d'origine rythmique. Devant l'hétérogénéité de notre population notamment en termes d'appareillage par DAI, un critère de jugement simple sur l'étude uniquement de la survenue d'une mort subite ne pouvait se concevoir.

Nous avons donc décidé d'utiliser un critère de jugement composite regroupant la mort subite, l'arrêt cardiaque récupéré, la survenue d'une arythmie ventriculaire rapide traitée de façon appropriée par le DAI et la survenue d'une tachycardie ventriculaire soutenue rapide ayant nécessité une intervention médicamenteuse ou électrique. Ce critère de jugement composite présente l'avantage de regrouper l'ensemble des manifestations cliniques liées à la survenue d'une arythmie ventriculaire grave. Il a déjà été utilisé avant nous par certaines équipes notamment dans des études qui se sont intéressées sur l'impact de la fibrose en IRM cardiaque sur le risque de survenue de mort subite ou d'une arythmie ventriculaire grave (38,39). Ce type de critère comporte cependant plusieurs limites.

La première limite vient de la définition même de la mort subite. Bien que la mort subite soit le plus souvent d'origine rythmique, celle-ci peut parfois être due à une autre origine comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire ou encore un syndrome aortique. De plus dans la mort subite d'origine rythmique, l'arythmie ventriculaire n'est pas l'unique cause rythmique et celle-ci peut donc parfois être en rapport avec une bradycardie ou une asystolie. En pratique clinique, il est donc difficile de distinguer une mort subite en rapport avec une arythmie ventriculaire sur laquelle le DAI aurait son intérêt d'une autre cause de mort subite extracardiaque sur laquelle le DAI ne serait pas efficace. Pour exemple dans notre étude, parmi les 72 patients ayant présenté comme 1^{er} épisode d'EVR une mort subite, seulement 3 ont pu être rapportés de manière certaine à une arythmie ventriculaire. Les autres étaient considérées comme rythmique devant la stabilité hémodynamique et clinique des patients.

La seconde limite est inhérente aux événements rythmiques traités de façon appropriée par le DAI chez les patients appareillés. En effet un grand nombre de tachycardies ventriculaires lentes sont le plus souvent de régularisation spontanée et ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Retenir tous les événements traités exposerait au risque de surestimer l'incidence d'EVR grave. De plus cette attitude nous exposerait également à un biais de méthodologie vu que les réglages anti-tachycardiques des DAI n'étaient pas homogènes dans notre population et différaient donc d'un patient à l'autre et au cours du temps. Nous avons donc fait le choix de ne retenir que les événements rapides supérieurs à 200 bpm traités de façon appropriée par le DAI. Ce choix est en accord avec les résultats l'étude MADIT-RIT publiée en 2012 (40), qui recommande l'usage de thérapies au-dessus de 200bpm, en tolérant ou différant les thérapies pour les événements avec une fréquence inférieure afin de limiter les thérapies inappropriées. Ce seuil de 200bpm est par ailleurs également retenu dans l'étude UNTOUCHED qui s'intéresse au DAI sous-cutané en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque

systolique (41). Les TVL pouvaient être cependant retenues comme EVR si elles s'intégraient dans le cadre d'un orage rythmique et avaient fini par nécessiter une ablation par radiofréquence. Ce cas particulier n'a été retenu que pour un seul patient et après discussion avec notre jury d'adjudication, consulté en aveugle.

Au terme du suivi, 41.9% des patients de notre étude étaient décédés dont 75.9% d'une origine cardiovasculaire. Dans notre population, la probabilité de décès à 1 an était de $5\% \pm 0,7\%$, de $12,9\% \pm 1,1\%$ à 3 ans, de $20,8\% \pm 1,4\%$ à 5 ans et de $23,8\% \pm 1,5\%$. De façon surprenante, ces taux sont similaires à l'étude DANISH où le taux de mortalité à un an était de 4%, et de 22,5% (dont 68,5% d'origine cardiovasculaire) au terme du suivi médian de 5.6 ans (28). Cette similitude peut s'expliquer par le fait que bien que la population de DANISH soit plus grave, elle est également plus récente que la nôtre et dispose donc d'un meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque avec notamment un taux de CRT de 58% contre 7% dans notre étude. Le taux de répondeurs et super répondeurs à la CRT de l'étude DANISH n'a pas été révélé et peut en grande partie expliquer cette discordance de résultat. D'autre part, il existe une hétérogénéité en termes de thérapeutique dans notre population dû au fait que notre étude s'échelonne de 1998 à 2014. Les patients inclus plus anciennement ont ainsi un plus mauvais pronostic que ceux inclus plus récemment, pouvant expliquer ce résultat.

Lorsque l'on s'intéresse à la survenue des EVR, on observe que 17.6% des patients de notre étude ont présenté au moins un événement s'intégrant dans le critère de jugement principal au terme du suivi. Cet événement n'est pas si rare puisque dans notre population la probabilité de survenue d'un EVR à 1 an était de $3,3\% \pm 0,6\%$, de $9,7\% \pm 1,0\%$ à 3 ans et de $13,1\% \pm 1,2\%$ à 5 ans. Il s'agissait principalement pour moitié de morts subites et d'arrêts cardiaques récupérés dont seulement une minorité a pu être rapportée à un événement rythmique ventriculaire documenté. Ainsi il est possible qu'un certain nombre de morts subites dans notre étude ne soient pas en rapport avec une arythmie

ventriculaire grave. L'autre moitié des EVR était en rapport avec un événement ventriculaire rapide traité de façon approprié par le DAI. Par ailleurs la survenue des EVR ne différait pas en fonction de la période d'inclusion (Annexe 4).

Le choix d'un critère composite comme critère de jugement principal, rend cependant la comparaison au reste de la littérature difficile. Pour exemple dans une méta-analyse publiée en 2014 incluant 6088 patients issus de 45 études évaluant l'association entre des EVR et des tests prédictifs dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique, la survenue d'un EVR à 3 ans était estimée à $18.9\% \pm 12.8\%$. Ce taux estimé d'EVR à 3 ans à travers les études prises de façon individuelle allait de 4.5% à 79.3% (33). Autre exemple, dans l'étude DANISH qui a un suivi médian de 5.6 ans, le taux de mort subite était de 6.2% (contre 9.2% dans notre étude) et le taux d'arrêt cardiaque ou de TV soutenue était de 4.5% (contre 1.4% dans notre étude) (28). A titre d'information, en ce qui concerne les EVR traités de façon appropriés par le DAI dans DANISH, l'arrêt d'une TV par ATP était survenu chez 97 patients (17.4%) dans le groupe DAI de DANISH, et la délivrance d'un CEI approprié pour une FV ou une TV rapide était survenue chez 64 patients (11.5%) dans le groupe DAI (28).

L'importante variation de ces résultats rend compte à la fois de l'hétérogénéité des définitions et des événements retenus comme EVR à travers les études mais aussi de l'hétérogénéité des populations d'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique dont les étiologies nombreuses ne présentent pas toutes le même pronostic et risque rythmique. Pour exemple, dans notre étude les patients atteints de cardiomyopathies du péripartum et les patients atteints de cardiopathies aux anthracyclines ne semblaient pas faire d'EVR au cours du suivi (Tableau 4).

B. Etude du rapport bénéfices/risques du DAI

Le DAI est un système invasif qui n'est pas dénué de complications potentiellement graves. Dans notre étude, 344 patients ont reçu un DAI avant la réalisation du bilan pronostique ou au cours du suivi. La majorité des patients ont été implantés en prévention primaire, seulement 12 patients ont été implantés en prévention secondaire (9 dans les suites d'un ACR et 3 dans les suites d'une TVS).

Sur un délai médian d'appareillage de 5.19 [2.79 – 7.77] ans, 31.7% des patients ayant eu un DAI ont eu au minimum une thérapie appropriée par le DAI. Ce taux diminue à 23.0% des patients avec DAI si l'on s'intéresse uniquement aux événements graves avec une fréquence supérieure à 200 bpm, et 14.5% si on ne retenait que les événements graves traités par CEI. Ces taux sont comparables avec ceux de la littérature où les taux d'arythmies ventriculaires traitées avec CEI appropriés avaient été mesurés à 22% dans l'étude CAT en 2002 (21), 31% dans l'étude AMIOVIRT en 2003 (22), 18% dans l'étude DEFINITE en 2004 (23), 21% dans SCD- HeFT en 2005 (19) et enfin de 11.5% dans l'étude DANISH en 2016 (28).

Dans le cadre de la balance bénéfice-risque du DAI, le taux d'événements rythmiques graves ayant nécessité l'intervention bénéfique du DAI doit être comparé au taux de complications du DAI. Dans notre population, 19.2% de nos patients implantés d'un DAI, ont présenté au moins une complication précoce ou tardive liée au DAI. On retrouvait 4.1% de complications précoces liées à l'implantation et 15.7% de complications tardives. La complication la plus fréquente était les CEI inappropriés qui étaient retrouvés chez 10.7% des patients, pour l'essentiel secondaires à des erreurs de discrimination de fibrillation atriale mais aussi en rapport avec ruptures de sondes. Ce taux n'est pas surprenant au regard de la littérature. Dans les études les plus anciennes, le taux de CEI inapproprié était plus élevé, avec pour exemple un taux de 17.4% dans l'étude SCD-HeFT au cours d'un suivi moyen de 46 mois, soit près de 5% par an (19), de 11.5% dans l'étude

MADIT II soit 7% par an (42) et de 21.4% dans l'étude DEFINITE au cours d'un suivi moyen de 29 mois (23). Notre taux était cependant supérieur à celui mesuré plus récemment par Køber et al. dans l'étude DANISH qui retrouvait un taux de 5.9% sur un suivi médian de 67.6 mois (28). Ces différences s'expliquent de plusieurs manières. D'une part, on observe une diminution des CEI inappropriés liés aux dysfonctions de sondes en rapport au progrès technologique dans la qualité des sondes mais aussi grâce au développement de la télé-cardiologie qui permet un diagnostic et une prise en charge précoce des dysfonctionnements du DAI. D'autre part, l'amélioration des algorithmes de discrimination et l'évolution dans les réglages des paramètres anti-tachycardiques ont permis une diminution des CEI inappropriés en lien avec la fibrillation atriale et les troubles du rythme supraventriculaires (40).

Il est désormais reconnu par l'ensemble des auteurs que ces complications ne sont pas sans répercussions. Elles sont responsables d'une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité, une altération de la qualité de vie des malades (16,43–45), une augmentation conséquente de la durée d'hospitalisation et des coûts de santé publique (43–46).

Notre étude bien qu'elle n'ait pas été réalisée dans cet objectif semble confirmer le rapport bénéfices-risques étroit du DAI dans l'insuffisance cardiaque d'origine non ischémique. Cette constatation a surtout été validée par l'étude DANISH en 2016 qui a montré les limites des recommandations actuelles basées sur la FEVG en ne retrouvant pas de bénéfice du DAI sur la mortalité totale (HR 0.87 ; 95% IC, 0.68-1.12 ; p=0.28) (28). Comme nous l'avons vu en introduction, il semble donc devenu primordial de reconsidérer la stratification du risque de mort en recherchant d'autres facteurs de risques d'événements rythmiques graves. Il s'agissait du second objectif de notre étude.

C. Stratification du risque rythmique

Afin de sélectionner au mieux les patients pouvant tirer un bénéfice de l'implantation d'un DAI en prévention primaire il convient d'identifier à la fois les patients à haut risque d'événement rythmique grave, tout en excluant les patients à haut risque de décéder d'une cause autre rythmique, représentée essentiellement par l'insuffisance cardiaque terminale. Pour ce faire nous avons analysé à la fois les facteurs prédictifs d'EVR graves mais aussi les facteurs prédictifs de décès cardiovasculaires et de décès hémodynamiques.

1- Facteurs prédictifs d'événement rythmique grave

Dans notre étude, nous confirmons que la FEVG est bien un facteur de risque indépendant d'EVR graves dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique. Cependant cette dernière n'était retrouvée en tant que facteur prédictif indépendant que lorsqu'elle était étudiée en variable qualitative avec une valeur seuil de 35% (HR 1.38 IC95% [1.12-1.70], $p=0.002$). De façon intéressante 71 sur les 160 patients (44.5%) ayant présenté un EVR grave, avaient une FEVG > 35% lors de l'inclusion. Bien que ce résultat puisse être surestimé en raison d'un biais d'évaluation potentiel inhérent à notre type d'étude (seule la FEVG à l'inclusion ayant été considérée), il illustre cependant bien les limites d'une implantation guidée uniquement sur la FEVG qui risque de ne pas sélectionner à tort des patients qui malgré une FEVG > 35%, sont à risque de mort subite. Ce résultat est en accord avec les observations épidémiologiques qui ont montré qu'une majorité de morts subites surviennent chez des patients avec une FEVG > 35% (47–49). *Goldberger et al.* dans une méta-analyse de 2014 soulignait également bien les limites d'une stratégie basée uniquement sur la FEVG qui dispose comme facteur prédictif d'EVR graves d'un Odds Ratio (OR) de 2.87 (IC95% [2.09-3.95]) avec une sensibilité et spécificité de 71.1% et 50.5% respectivement (33).

Sans surprise, l'activité répétitive au Holter (incluant les doublets, les triplets et les TVNS), était un puissant facteur prédictif indépendant d'EVR graves dans notre étude. Elle était également retrouvée comme facteur prédictif indépendant de décès cardiovasculaire et hémodynamique mais avec une moindre puissance statistique. Ces résultats sont en accord avec la littérature, où la présence d'une TVNS au Holter était associée dans la méta-analyse de *Goldberger et al.* à un OR de 2.92 (IC95% [2.17–3.93]) avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 57.7% pour la prédiction de survenue d'EVR (33).

Le sexe féminin dans notre étude était un facteur prédictif protecteur indépendant de survenue d'EVR grave et ceux à la fois sur l'ensemble du suivi mais également dans les sous-analyses à trois et cinq ans. Ce paramètre est d'autant plus intéressant que le sexe féminin n'est pas retrouvé comme associé de façon significative et indépendant à la survenue d'un décès hémodynamique ou cardiovasculaire dans notre étude. Cet effet protecteur du sexe féminin sur la survenue d'EVR graves et de morts subites a déjà été décrit avant nous dans la littérature. *Sjöblom et al.* ont montré dans une population composée de 865 patients avec FEVG réduite (âge 64 ± 11 ans, 18% de femmes, 38% d'insuffisance cardiaque non-ischémique) implanté d'un DAI en prévention primaire entre 2006 et 2011 que les hommes recevaient deux fois plus de thérapies de la part du DAI par rapport aux femmes (20% vs 9%, $p < 0.01$) sans différence sur la mortalité totale ou le taux de complications. Ces auteurs concluaient que les femmes tiraient un bénéfice moindre du DAI (46). De façon similaire *Santangeli et al.* dans une méta-analyse de 2010 portant sur 7229 patients (22% de femmes, 26% de non ischémique) issus de 5 études (MADIT-II (18), MUSTT (50), SCD-HeFT (19), DEFINITE (23), COMPANION (24)), ont montré qu'en comparaison aux hommes, les femmes n'avaient pas de différence sur la mortalité totale mais recevaient significativement moins de thérapies appropriées par le DAI (HR 0.63, IC95% [0.49-0.82], $p < 0.001$) (51). Dans cette méta-analyse, l'effet bénéfique du DAI sur la mortalité était donc significativement plus élevé chez les hommes (HR 0.67, IC95% [0.58-

0.78]) et n'atteignait pas la significativité statistique chez les femmes (HR 0.78, IC95% [0.57-1.25], $p=0.10$) (51). De façon intéressante, cet effet protecteur du sexe féminin sur la survenue de la mort subite est également décrit dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (48,52). Ce critère était également inclus dans le score « Seattle Proportional Risk Model » développé par *Levy et al.* et publié en 2017 pour prédire le risque de mort subite dans l'insuffisance cardiaque (53).

Dans notre étude, le rythme sinusal était également un facteur prédictif protecteur indépendant de survenue d'EVR mais aussi de décès cardiovasculaires et hémodynamiques. Il est bien démontré dans la littérature que la fibrillation atriale est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le lien entre fibrillation atriale et mort subite est cependant moins bien connu. Des études récentes ont montré que la fibrillation atriale semble associée de façon indépendante à la survenue d'une mort subite (54). *Rattanawong et al.* dans une méta-analyse récente de 2018 portant sur 27 études et incluant 8401 patients en fibrillation atriale et 67608 patients en rythme sinusal, ont démontré une association significative entre la fibrillation atriale et la mort subite à la fois dans la population générale mais également dans l'insuffisance cardiaque (55).

Le diamètre de l'OG était aussi un facteur prédictif indépendant à la fois d'EVR grave dans notre population mais aussi de décès cardiovasculaire et hémodynamique. A notre connaissance, nous n'avons pas retrouvé d'études ayant fait le lien entre le diamètre de l'OG et la mort subite dans l'insuffisance cardiaque systolique. Cependant, le diamètre de l'OG est un facteur prédictif reconnu de mort subite et trouble du rythme ventriculaire dans d'autres pathologies comme dans la cardiomyopathie hypertrophique où il est actuellement intégré dans le nouveau score de risque rythmique pour la décision d'implantation d'un DAI (56). Nous n'avons volontairement pas inclus la surface ou le volume de l'OG en raison du nombre plus faible de patients chez qui ces paramètres

avaient été mesurés. Cependant, la variabilité de la mesure du diamètre de l'OG est plus faible que pour la surface ou le volume, car cette mesure est bien standardisée et réalisable chez la majorité des patients.

La digoxine est un des médicaments les plus anciens en cardiologie, utilisés à la fois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale. Dans notre étude, la prise de digoxine était à la fois un facteur prédictif indépendant de survenue d'EVR grave mais aussi de décès cardiovasculaire. Il n'était par contre pas retrouvé d'association indépendante significative avec la survenue d'un décès hémodynamique. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui semble s'accorder à montrer une surmortalité chez les patients traités par digoxine. Ce constat est bien illustré dans une sous-analyse récente de l'étude ROCKET-AF publiée dans le Lancet en 2015, portant sur une population de 14 171 patients (40% de femmes, 62% d'insuffisants cardiaques) dont 5239 étaient traités par digoxine. Dans cette sous-étude, il était mis en évidence chez les patients traités par digoxine une augmentation significative et indépendante de la mortalité toute cause, de la mortalité vasculaire et de la mort subite (57). Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude plus récente publiée dans le JACC en 2018 et incluant 17 897 dont 5824 sous digoxine qui observait une augmentation de la mortalité chez les patients traités par digoxine indépendamment de l'insuffisance cardiaque (58).

Le BNP dans notre étude était aussi un facteur prédictif indépendant de survenue d'un EVR mais avec une plus faible significativité statistique que les facteurs présentés précédemment (HR 1.08, IC95% 1.08 [1.00-1.17], $p=0.043$). Sans surprise, c'était également un facteur prédictif indépendant puissant de survenue de décès cardiovasculaire et hémodynamique comme c'est actuellement reconnu dans la littérature. Son association avec la survenue d'un événement rythmique ventriculaire grave dans l'insuffisance cardiaque est cependant moins bien décrit. Dans une étude de 2016 de 1197 patients inclus dans MADIT-CRT (59), il a été mis en évidence que le BNP était un

facteur prédictif indépendant de survenue de tachycardie ventriculaire, tandis que sa diminution dans les suites de l'implantation d'une CRT-D, permettait d'identifier des patients avec un risque plus faible de survenue de TV/FV au cours du suivi (60). Il faut cependant noter que la valeur seuil de BNP est relativement basse (aux alentours de 100 pg/ml pour les méthodes fluorométriques) ne permettant pas son utilisation dans la sélection au quotidien de nos patients à risque d'EVR.

La durée du QRS étudiée soit en tant que variable quantitative, soit en tant que variable dichotomisée sur une valeur seuil de 150ms, était un facteur prédictif indépendant associé à la survenue d'un EVR dans notre étude. Cependant c'était l'un des marqueurs le moins puissant sur le plan statistique. Ce constat est en accord avec les résultats de la méta-analyse de *Goldberger et al.* qui mettait en évidence que la durée du QRS était le test avec la plus faible performance dans la stratification du risque rythmique avec un OR à 1.51 (IC95% [1.13-2.01]), une sensibilité et spécificité de 45.4% et 65.9% respectivement (33).

Le bloc de branche gauche (BBG) n'était pas un facteur prédictif indépendant d'EVR dans notre étude. Ce résultat est en accord avec le reste de la littérature qui retrouve le BBG comme facteur de mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque mais pas comme facteur indépendant de mort subite (61,62).

2- Facteurs prédictifs de décès cardiovasculaire et hémodynamique

Dans notre étude, nous retrouvons en tant que facteurs indépendants de décès cardiovasculaire et hémodynamique, l'âge, le pic de VO₂, le BNP et le stade NYHA (III et IV) de la dyspnée. Il s'agit de facteurs pronostiques communément admis et largement utilisés dans le calcul des scores pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique (63–66). Ces facteurs étaient tous à l'exception du BNP, non retrouvés en tant que facteurs indépendants d'EVR sur l'ensemble du suivi. Actuellement, l'autre critère de sélection des

patients éligibles à un DAI dans les recommandations européennes et américaines est la classe NYHA (1,17) qui permet en pratique d'exclure les patients en stade IV de la NYHA qui sont à haut risque de décès hémodynamique. Nos résultats suggèrent donc que l'âge et le pic de VO_2 pourraient être des facteurs supplémentaires devant être considérés avant d'envisager l'implantation d'un DAI.

D. Limites de notre étude

Nos conclusions ne peuvent pas être appliquées à tous les patients avec une insuffisance systolique d'origine non ischémique. Nous avons étudié des patients qui étaient ambulatoires, qui bénéficiaient d'une optimisation du traitement de l'insuffisance incluant à la fois des IEC et des bêtabloquants et qui étaient indemnes d'événement rythmique. L'hétérogénéité de notre population en termes de thérapeutique à cause de sa période d'inclusion qui s'étend de 1998 à 2014 a déjà été discutée précédemment.

L'autre principale limite de notre étude est l'absence de donnée d'IRM cardiaque dont la place dans le diagnostic étiologique des cardiopathies mais aussi dans la prédiction des arythmies ventriculaires et la stratification du risque rythmique par l'étude du rehaussement tardif est en plein essor (38,39,67). Des papiers récents suggèrent que l'étude du rehaussement tardif, en complément de la FEVG et des études génétiques, permet d'améliorer la stratification du risque dans l'insuffisance cardiaque systolique non ischémique (67,68).

CONCLUSION

Dans ce travail, nous confirmons que l'implantation d'un DAI en prévention primaire guidée uniquement par la FEVG à ses limites dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique. Dans notre étude la FEVG < 35%, les activités répétitives au Holter, le sexe féminin, la durée du QRS, la prise de digoxine, le rythme sinusal, le diamètre de l'OG et le BNP sont des facteurs indépendants de survenue d'EVR. Ni l'âge, ni la classification NYHA, ni les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique n'étaient des facteurs indépendants de survenue d'EVR, alors qu'ils étaient des facteurs indépendants de mortalité cardiovasculaire et hémodynamique. A l'heure actuelle, où le bénéfice du DAI en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique est remis en doute par l'étude DANISH, l'intégration de ces paramètres simples dans le développement de scores de stratification du risque rythmique permettrait de mieux sélectionner les patients pouvant tirer un bénéfice du DAI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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 J Heart Fail.* août 2016;18(8):891-975.
2. Gabet A, Juillièrè Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail.* juin 2015;17(6):583-90.
3. McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 21 janv 2010;362(3):228-38.
4. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 23 déc 1971;285(26):1441-6.
5. Ørn S, Dickstein K. How do heart failure patients die? *European Heart Journal Supplements.* 2002;4(suppl_D):D59–D65.
6. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Acute Coronary Findings at Autopsy in Heart Failure Patients With Sudden Death: Results From the Assessment of Treatment With Lisinopril and Survival (ATLAS) Trial. *Circulation.* 8 août 2000;102(6):611-6.
7. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 2 janv 1999;353(9146):9-13.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):993-1004.
9. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med.* 06 2017;377(1):41-51.
10. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. 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.* mars 1999;33(3):598-604.
11. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 12 oct 2004;110(15):2180-3.
12. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 13 juill 2013;13:52.

13. Bapojé SR, Bahia A, Hokanson JE, Peterson PN, Heidenreich PA, Lindenfeld J, et al. Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Heart Fail*. mars 2013;6(2):166-73.
14. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 7 août 2015;36(30):1990-7.
15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 26 déc 1996;335(26):1933-40.
16. 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*. 30 sept 2008;52(14):1111-21.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, 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. *Circulation*. 15 oct 2013;128(16):e240-327.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 21 mars 2002;346(12):877-83.
19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 20 janv 2005;352(3):225-37.
20. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 16 déc 1999;341(25):1882-90.
21. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 26 mars 2002;105(12):1453-8.
22. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 21 mai 2003;41(10):1707-12.
23. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2151-8.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2140-50.

25. Bristow MR, Saxon LA, Feldman AM, Mei C, Anderson SA, DeMets DL. Lessons Learned and Insights Gained in the Design, Analysis, and Outcomes of the COMPANION Trial. *JACC Heart Fail.* juill 2016;4(7):521-35.
26. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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.* 1 nov 2015;36(41):2793-867.
27. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 15 déc 2004;292(23):2874-9.
28. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 29 2016;375(13):1221-30.
29. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart.* janv 2018;104(2):144-50.
30. Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation. *J Cardiovasc Pharmacol.* mai 2010;55(5):450-5.
31. Pezawas T, Diedrich A, Winker R, Robertson D, Richter B, Wang L, et al. Multiple Autonomic and Repolarization Investigation of Sudden Cardiac Death in Dilated Cardiomyopathy and Controls. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* déc 2014;7(6):1101-8.
32. Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification in dilated cardiomyopathy: climbing the pyramid of knowledge. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* déc 2014;7(6):1006-8.
33. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 13 mai 2014;63(18):1879-89.
34. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* août 2010;12(8):767-78.
35. de Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail.* déc 2007;9(12):1205-11.
36. de Groote P, Isnard R, Clerson P, Jondeau G, Galinier M, Assyag P, et al.

- Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail.* janv 2009;11(1):85-91.
37. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 6 janv 2015;131(1):54-61.
 38. Gao P, Yee R, Gula L, Krahn AD, Skanes A, Leong-Sit P, et al. Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator: evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* juill 2012;5(4):448-56.
 39. Almeshmadi F, Joncas SX, Nevis I, Zahrani M, Bokhari M, Stirrat J, et al. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction: prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* juill 2014;7(4):593-600.
 40. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 13 déc 2012;367(24):2275-83.
 41. Gold MR, Knops R, Burke MC, Lambiase PD, Russo AM, Bongiorni MG, et al. The Design of the Understanding Outcomes with the S-ICD in Primary Prevention Patients with Low EF Study (UNTOUCHED). *Pacing Clin Electrophysiol.* janv 2017;40(1):1-8.
 42. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol.* 8 avr 2008;51(14):1357-65.
 43. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* mai 2014;35(18):1186-94.
 44. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, 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(1):e000198.
 45. Yaminisharif A, Soofizadeh N, Shafiee A, Kazemisaeid A, Jalali A, Vasheghani-Farahani A. Generator and Lead-Related Complications of Implantable Cardioverter Defibrillators. *Int Cardiovasc Res J.* avr 2014;8(2):66-70.
 46. Sjöblom J, Kalm T, Gadler F, Ljung L, Frykman V, Rosenqvist M, et al. Efficacy of primary preventive ICD therapy in an unselected population of patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Europace.* févr 2015;17(2):255-61.
 47. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll*

- Cardiol. 15 nov 1997;30(6):1500-5.
48. Adabag S, Smith LG, Anand IS, Berger AK, Luepker RV. Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* oct 2012;18(10):749-54.
 49. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol.* 21 mars 2006;47(6):1161-6.
 50. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, Gold MR, Prystowsky EN, Talajic M, et al. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation.* 9 juill 2002;106(2):233-8.
 51. Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bisceglia C, Bartoletti S, et al. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* juill 2010;7(7):876-82.
 52. Vaduganathan M, Claggett BL, Chatterjee NA, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, et al. Sudden Death in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Competing Risks Analysis from the TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail.* 4 mars 2018;
 53. Levy WC, Li Y, Reed SD, Zile MR, Shadman R, Dardas T, et al. Does the Implantable Cardioverter-Defibrillator Benefit Vary With the Estimated Proportional Risk of Sudden Death in Heart Failure Patients? *JACC Clin Electrophysiol.* mars 2017;3(3):291-8.
 54. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med.* 14 janv 2013;173(1):29-35.
 55. Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Vutthikraivit W, et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* mars 2018;51(2):91-104.
 56. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 7 août 2014;35(30):2010-20.
 57. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet.* 13 juin 2015;385(9985):2363-70.
 58. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 13 mars 2018;71(10):1063-74.
 59. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-

- resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 1 oct 2009;361(14):1329-38.
60. Medina A, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Wang PJ, Goldenberg I. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in MADIT-CRT. *Heart Rhythm.* avr 2016;13(4):852-9.
 61. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller H-H, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation.* 9 déc 2003;108(23):2883-91.
 62. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* juin 2002;143(6):1085-91.
 63. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 21 mars 2006;113(11):1424-33.
 64. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med.* 1 mars 2004;116(5):300-4.
 65. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 19 nov 2003;290(19):2581-7.
 66. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 5 mai 2004;43(9):1584-9.
 67. Memon S, Ganga HV, Kluger J. Late Gadolinium Enhancement in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* juill 2016;39(7):731-47.
 68. Arbustini E, Disertori M, Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. *JACC: Heart Failure.* 1 janv 2017;5(1):39-43.

ANNEXES

Annexe 1. Répartition des patients selon la classification de Myerburg de l'extrasystolie ventriculaire en fonction de la survenue ou non d'un événement rythmique, d'un décès, d'un décès d'origine cardiovasculaire et d'un décès hémodynamique

Myerburg	Population sans EVR (n = 711)	Population avec EVR (n = 160)	p
No. (%)	703 (98.9%)	156 (97.5%)	
1A	139 (19.8%)	8 (5.1%)	0.003
1B	36 (5.1%)	6 (3.8%)	
1C	41 (5.8%)	7 (4.5%)	
1D	1 (0.1%)	1 (0.6%)	
2A	37 (5.3%)	7 (4.5%)	
2B	37 (5.3%)	5 (3.2%)	
2C	78 (11.1%)	18 (11.5%)	
2D	7 (1.0%)	2 (1.3%)	
3A	5 (0.7%)	0 (0%)	
3B	9 (1.3%)	2 (1.3%)	
3C	73 (10.4%)	20 (12.8%)	
3D	13 (1.8%)	7 (4.5%)	
4A	4 (0.6%)	3 (1.9%)	
4B	10 (1.4%)	1 (0.6%)	
4C	175 (24.9%)	54 (34.6%)	
4D	38 (5.4%)	15 (9.6%)	

Myerburg	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
No. (%)	523 (98.9%)	373 (97.9%)	
1A	113 (21.6%)	38 (10.2%)	<0.0001
1B	29 (5.5%)	15 (4.0%)	
1C	34 (6.5%)	14 (3.8%)	
1D	0 (0.0%)	2 (0.5%)	
2A	26 (5.0%)	21 (5.6%)	
2B	32 (6.1%)	11 (2.9%)	
2C	62 (11.9%)	39 (10.5%)	
2D	7 (1.3%)	4 (1.1%)	
3A	4 (0.8%)	2 (0.5%)	
3B	7 (1.3%)	4 (1.1%)	
3C	48 (9.2%)	47 (12.6%)	
3D	9 (1.7%)	11 (2.9%)	
4A	5 (1.0%)	3 (0.8%)	
4B	9 (1.7%)	3 (0.8%)	
4C	117 (22.4%)	124 (33.2%)	
4D	21 (4.0%)	35 (9.4%)	

Myerburg	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
No. (%)	615 (99.0%)	281 (97.2%)	
1A	131 (21.3%)	20 (7.1%)	<0.0001
1B	33 (5.4%)	11 (3.9%)	
1C	41 (6.7%)	7 (2.5%)	
1D	0 (0%)	2 (0.7%)	
2A	32 (5.2%)	15 (5.3%)	
2B	35 (5.7%)	8 (2.8%)	
2C	70 (11.4%)	31 (11.0%)	
2D	8 (1.3%)	3 (1.1%)	
3A	5 (0.8%)	1 (0.4%)	
3B	8 (1.3%)	3 (1.1%)	
3C	61 (9.9%)	34 (12.1%)	
3D	10 (1.6%)	10 (3.6%)	
4A	6 (1.0%)	2 (0.7%)	
4B	10 (1.6%)	2 (0.7%)	
4C	139(22.6%)	102 (36.3%)	
4D	26 (4.2%)	30 (10.7%)	

Myerburg	Population sans DCICC (n = 757)	Population avec DCICC (n = 153)	p
No. (%)	744 (98.0%)	152 (99.3%)	
1A	144 (19.4%)	7 (4.6%)	<0.0001
1B	40 (5.4%)	4 (2.6%)	
1C	47 (6.3%)	1 (0.7%)	
1D	1 (0.1%)	1 (0.7%)	
2A	40 (5.4%)	7 (4.6%)	
2B	38 (5.1%)	5 (3.3%)	
2C	85 (11.4%)	16 (10.5%)	
2D	11 (1.5%)	0 (0%)	
3A	6 (0.8%)	0 (0%)	
3B	9 (1.2%)	2 (1.3%)	
3C	74 (9.9%)	21 (13.8%)	
3D	12 (1.6%)	8 (5.3%)	
4A	7 (0.9%)	1 (0.7%)	
4B	12 (1.6%)	0 (0%)	
4C	177(23.8%)	64 (42.1%)	
4D	41 (5.5%)	15 (9.9%)	

Annexe 2. Caractéristiques cliniques, électriques, biologiques et échographiques des patients vivants et décédés

Caractéristiques cliniques	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
Age – années	50.1 ± 11.9	56.7 ± 12.2	< 0.0001
Sexe féminin – no. (%)	162 (30.6%)	82 (21.5%)	0.002
FEVG - %	37 ± 9	33.5 ± 10.5	< 0.0001
Poids – kg	81.7 ± 19.4	78.2 ± 17.7	0.006
Taille – m	170.9 ± 9.6	169.7 ± 9.0	0.071
IMC – kg/m ²	27.9 ± 6.2	27.1 ± 5.6	0.029
FC – bpm	71 ± 16	74 ± 15	< 0.0001
Pression artérielle au repos – mmHg			
TA systolique	116 ± 18	115 ± 19	0.562
TA diastolique	69 ± 12	68.5 ± 12	0.355
Dyspnée NYHA – no. (%)			
I+II	471 (89.0%)	300 (78.7%)	< 0.0001
III+IV	58 (11.0%)	81 (21.3%)	
Sinusal – no. (%)	473 (89.4%)	296 (77.7%)	< 0.0001
Hypertension – no. (%)	183 (34.6%)	164 (43.0%)	0.026
Diabète – no. (%)	102 (19.3%)	107 (28.1%)	0.002
Tabagisme – no. (%)			
Actif	195 (36.9%)	149 (39.1%)	0.083
Sevré	129 (24.4%)	113 (29.7%)	
DAI avant pronos – no. (%)	81 (15.3%)	41 (10.8%)	0.046
CRT avant pronos – no. (%)	43 (8.1%)	24 (6.3%)	0.29

Traitements	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
IEC ou ARA II – no. (%)	514 (97.2%)	370 (97.1%)	0.963
Bétabloquant – no. (%)	465 (87.9%)	303 (79.5%)	0.001
AMR – no. (%)	221 (41.8%)	156 (40.9%)	0.487
Ivabradine – no. (%)	24 (4.5%)	6 (1.6%)	0.014
Diurétiques de l'anse – no. (%)	390 (73.7%)	313 (82.2%)	0.003
Digoxine – no. (%)	75 (14.2%)	119 (31.2%)	< 0.0001
Amiodarone – no. (%)	55 (10.4%)	62 (16.3%)	0.009
Antivitamine K – no. (%)	168 (31.8%)	174 (45.7%)	< 0.0001
Aspirine – no. (%)	131 (24.8%)	107 (28.1%)	0.261
Statines – no. (%)	177 (33.5%)	105 (27.6%)	0.058
Fibrates – no. (%)	8 (1.5%)	13 (3.4%)	0.060

Etiologie de la cardiopathie	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
Idiopathique – no. (%)	431 (81.5%)	323 (84.8%)	0.009
Valvulaire – no. (%)	23 (4.3%)	27 (7.1%)	
Non-compaction – no. (%)	18 (3.4%)	10 (2.6%)	
Anthracyclines – no. (%)	17 (3.2%)	12 (3.1%)	
Familiale – no. (%)	17 (3.2%)	6 (1.6%)	
Péri-partum – no. (%)	12 (2.3%)	0 (0.0%)	
Autre – no. (%)	11 (2.1%)	3 (0.8%)	

Annexe 2. (Suite)

Biologie	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
Cholestérol total – g/dL (no.)	1.92 ± 0.45 (518)	1.88 ± 0.51 (359)	0.253
Triglycérides – g/L (no.)	1.55 ± 1.14 (518)	1.48 ± 0.95 (358)	0.376
HDL cholestérol – g/dL (no.)	0.47 ± 0.15 (514)	0.47 ± 0.17 (352)	0.900
LDL cholestérol – g/dL (no.)	1.15 ± 0.37 (508)	1.12 ± 0.42 (346)	0.406
Glycémie – g/L (no.)	0.99 ± 0.25 (524)	1.07 ± 0.44 (374)	0.003
Natrémie – mEq/L (no.)	139 ± 7 (529)	137 ± 13 (381)	0.006
Kaliémie – mEq/L (no.)	4.2 ± 0.4 (527)	4.2 ± 0.45 (378)	0.250
Calcémie – mEq/L (n)	92.7 ± 5.05 (512)	93.1 ± 6.1 (353)	0.250
Phosphorémie – mEq/L (no.)	36.2 ± 8.1 (512)	36.5 ± 7.6 (350)	0.620
Urée – g/L (no.)	0.45 ± 0.26 (527)	0.56 ± 0.35 (379)	< 0.0001
Créatinine – mg/L (no.)	11.8 ± 12.1 (528)	12.4 ± 7.1 (380)	0.430
Cl MDRD – ml/min/1,73 m ² (no.)	82.2 ± 29.7 (528)	73.2 ± 28.7 (380)	< 0.0001
Uricémie – mg/L (no.)	72.4 ± 22.1 (490)	83.2 ± 26.1 (314)	< 0.0001
Hémoglobine – g/dL (no.)	13.8 ± 1.6 (527)	13.3 ± 1.8 (375)	< 0.0001
Protidémie – g/L (no.)	70.1 ± 5.3 (514)	71.8 ± 22.0 (356)	0.166
Albuminémie – g/L (no.)	41.1 ± 3.2 (511)	40.0 ± 4.01 (350)	< 0.0001
HbA1C – % (no.)	6.01 ± 0.95 (430)	6.24 ± 1.04 (214)	0.005

Neurohormones	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
ARP médiane (ng/ml/h) [IQR] (no.)	3.32 [0.90-7.24] (496)	2.46 [0.96-6.82] (337)	0.691
Aldostérone médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	107 [54-229] (498)	81 [39-197] (337)	0.003
BNP (Shionoria) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	28.3 [8.4-59.2] (50)	44.7 [15.2-115] (111)	0.033
BNP (Triage) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	72.9 [25.0-159.5] (132)	190 [88-435] (125)	< 0.0001
BNP (Centaur) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	79 [30-195] (318)	287 [118-651] (107)	< 0.0001
Noradrénaline médiane (µg/L) [IQR] (no.)	0.31 [0.22-0.45] (488)	0.36 [0.25-0.52] (328)	0.001

ECG	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
PR – ms (no.)	174 ± 28	181 ± 33	0.001
QRS – ms (no.)	122 ± 34	124 ± 38	0.299
BBG – no (%)	191 (36.1%)	121 (31.8%)	0.020

Holter	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	p
No. (%)	521 (98.5%)	373 (97.9%)	
FC moyenne – bpm	68 ± 11	69.5 ± 11	0.161
ESV – médiane [IQR]	140 [13-1047]	561 [56-2191]	< 0.0001
Polymorphisme – no. (%)	300 (57.6%)	241 (64.6%)	0.03
Doublets – no. (%)	136 (26.1%)	105 (28.1%)	0.49
Triplets – no. (%)	66 (12.7%)	57 (15.3%)	0.26
TVNS – no. (%)	98 (18.8%)	119 (31.9%)	< 0.0001
Nombre QRS TV – médiane [IQR]	6 [4-8]	6 [5-9]	0.184

Annexe 2. (Suite)

Epreuve d'effort métabolique	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	P
No. (%)	511 (96.6%)	353 (92.6%)	
Durée de l'effort – ms	631.5 ± 291.5	473 ± 188	< 0.0001
Fc repos – bpm	75 ± 16	77 ± 17	0.069
Fc maximale – bpm	134 ± 27	123 ± 28	< 0.0001
TAS repos – mmHg	112 ± 21	111 ± 23	0.425
TAD repos – mmHg	75 ± 13.5	75 ± 13.5	0.415
TAS maximale – mmHg	155 ± 34.5	143.5 ± 35	< 0.0001
Pic de VO ₂ – ml/min/kg	19.6 ± 6.2	15.5 ± 5.0	< 0.0001
% Pic de VO ₂ théorique – %	73.5 ± 18.8	60.9 ± 17.6	< 0.0001
Quotient respiratoire	1.41 ± 4.88	1.18 ± 0.14	0.376
Pic de VE/VCO ₂ (no.)	33.7 ± 5.9 (393)	38.9 ± 10.2 (175)	< 0.0001
Pente VE/VCO ₂ (no.)	30.6 ± 6.3 (391)	36.0 ± 11.1 (174)	< 0.0001

Scintigraphie cardiaque	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	P
No. (%)	519 (98.1%)	375 (98.4%)	
FEVG – %	38 ± 11	33.5 ± 11	< 0.0001
FEVD – %	41.5 ± 11	37 ± 12	< 0.0001

Echographie cardiaque	Vivants (n = 529)	Décédés (n = 381)	P
Diamètre OG – mm (no.)	42.6 ± 7.9 (520)	45.6 ± 9.1 (371)	< 0.0001
Surface OG – cm ² (no.)	24.2 ± 7.9 (475)	26.5 ± 8.4 (283)	< 0.0001
Septum – mm (no.)	9.5 ± 2.5 (521)	10 ± 2.5 (358)	0.145
Paroi postérieure – mm (no.)	9.5 ± 2 (520)	9.5 ± 2 (353)	0.252
DTDVG – mm (no.)	62.5 ± 9 (525)	65 ± 11 (374)	< 0.0001
DTSVG – mm (no.)	52 ± 11 (505)	55 ± 12.5 (355)	< 0.0001
VTDVDG – ml/m ² (no.)	185.6 ± 83.1 (505)	199.2 ± 103.3 (345)	0.042
VTSVG – ml/m ² (no.)	122.4 ± 72.2 (495)	136.4 ± 85.0 (338)	0.013
FEVG (Simpson) – % (no.)	36.5 ± 12.0 (496)	34.3 ± 11.3 (338)	0.008
FEVG (visuelle) – % (no.)	35.5 ± 11 (510)	33.5 ± 11 (348)	0.004
Masse VG – g (no.)	255.5 ± 93.7 (509)	283.9 ± 103.7 (333)	< 0.0001
VTI sous aortique – cm (no.)	16.0 ± 4.1 (485)	15.1 ± 5.2 (306)	0.014
VTI aortique – cm (no.)	24.7 ± 8.3 (517)	23.7 ± 10.5 (368)	0.138
Pic de E – m/s (no.)	0.68 ± 0.27 (519)	0.76 ± 0.29 (378)	< 0.0001
Pic de A – m/s (no.)	0.62 ± 0.20 (447)	0.61 ± 0.25 (281)	0.460
Rapport E/A – no (no.)	1.24 ± 0.97 (445)	1.57 ± 1.47 (281)	0.001
TDM – ms (no.)	198 ± 72.5 (506)	177 ± 75 (365)	< 0.0001
TRIV – ms (no.)	115 ± 32.5 (418)	99 ± 31 (279)	< 0.0001
Diamètre VD – mm (no.)	28.5 ± 6 (517)	31 ± 8 (362)	< 0.0001
TAPSE – mm (no.)	21 ± 5 (409)	19 ± 6 (206)	< 0.0001
Surface OD – cm ² (no.)	18 ± 7 (397)	22 ± 8.5 (198)	< 0.0001
PAPs – mmHg (no.)	25.5 ± 12.5 (338)	30.5 ± 13.5 (257)	< 0.0001
TpAccPulm – ms (no.)	112.5 ± 31 (496)	98.7 ± 29.9 (341)	< 0.0001
VTI Pulm – cm (no.)	15.9 ± 5.6 (467)	15.0 ± 5.2 (290)	0.03
VCI max – mm (no.)	15.2 ± 5.8 (464)	16.4 ± 6.3 (309)	0.005
VCI min – mm (no.)	7.3 ± 6.6 (435)	10.0 ± 7.9 (273)	< 0.0001

Annexe 3. Caractéristiques cliniques, électriques, biologiques et échographiques des patients en fonction de la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire

Caractéristiques cliniques	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
Age – années	51.3 ± 12.1	56.2 ± 12.4	< 0.0001
Sexe féminin – no. (%)	179 (28.8%)	65 (22.5%)	0.045
FEVG globale - %	37 ± 9.5	32 ± 10.5	< 0.0001
Poids – kg	80.9 ± 19.3	78.8 ± 17.6	0.123
Taille – m	170.7 ± 9.5	169.8 ± 9.0	0.208
IMC – kg/m ²	27.7 ± 6.15	27.3 ± 5.5	0.285
Fréquence cardiaque – bpm	71 ± 16	74 ± 15	0.010
Pression artérielle au repos – mmHg			
TA systolique	116.5 ± 18	113 ± 19	0.016
TA diastolique	69.5 ± 12	68 ± 12	0.073
Dyspnée NYHA – no. (%)			
I+II	550 (86.6%)	221 (76.5%)	< 0.0001
III+IV	71 (11.4%)	68 (23.5%)	
Sinusal – no. (%)	557 (89.7%)	212 (73.4%)	< 0.0001
Hypertension – no. (%)	223 (35.9%)	124 (42.9%)	0.106
Diabète – no. (%)	129 (20.8%)	80 (27.7%)	0.022
Tabagisme – no. (%)			
Actif	237 (38.2%)	107 (37.0%)	0.267
Sevré	154 (24.8%)	88 (30.4%)	
DAI avant pronos – no. (%)	88 (14.2%)	34 (11.8%)	0.32
CRT avant pronos – no. (%)	48 (7.7%)	19 (6.6%)	0.53

Traitements	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
IEC ou ARA II – no. (%)	601 (96.8%)	283 (97.9%)	0.335
Bétabloquant – no. (%)	534 (86%)	234 (81%)	0.052
ARM – no. (%)	249 (40.1%)	129 (44.6%)	0.159
Ivabradine – no. (%)	25 (4.0%)	5 (1.7%)	0.071
Diurétiques de l'anse – no. (%)	461 (74.2%)	242 (83.7%)	0.001
Digoxine – no. (%)	100 (16.1%)	94 (32.5%)	< 0.0001
Amiodarone – no. (%)	68 (11.0%)	49 (17.0%)	0.012
Antivitamine K – no. (%)	207 (33.3%)	135 (46.7%)	< 0.0001
Aspirine – no. (%)	164 (26.4%)	74 (25.6%)	0.797
Statines – no. (%)	203 (32.7%)	79 (27.3%)	0.104
Fibrates – no. (%)	12 (1.9%)	9 (3.1%)	0.269

Etiologie de la cardiopathie	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
Idiopathique – no. (%)	516 (83.1%)	238 (82.4%)	0.024
Valvulaire – no. (%)	25 (4%)	25 (8.7%)	
Non-compaction – no. (%)	19 (3.1%)	9 (3.1%)	
Anthracyclines – no. (%)	21 (3.4%)	8 (2.8%)	
Familiale – no. (%)	17 (2.7%)	6 (2.1%)	
Péri-partum – no. (%)	12 (1.9%)	0 (0.0%)	
Autre – no. (%)	11 (1.8%)	3 (1.0%)	

Annexe 3. (Suite)

Biologie	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
Cholestérol total – g/dL (no.)	1.91 ± 0.46 (604)	1.88 ± 0.51 (273)	0.451
Triglycérides – g/L (no.)	1.55 ± 1.13 (603)	1.50 ± 0.92 (273)	0.472
HDL cholestérol – g/dL (no.)	0.47 ± 0.16 (598)	0.46 ± 0.16 (268)	0.351
LDL cholestérol – g/dL (no.)	1.14 ± 0.38 (589)	1.13 ± 0.41 (265)	0.804
Glycémie – g/L (no.)	1.01 ± 0.28 (616)	1.06 ± 0.46 (282)	0.065
Natrémie – mEq/L (no.)	139 ± 6 (621)	137 ± 14.5 (289)	0.018
Kaliémie – mEq/L (no.)	4.2 ± 0.4 (619)	4.2 ± 0.45 (286)	0.054
Calcémie – mEq/L (n)	92.7 ± 5.03 (600)	93.3 ± 6.5(288)	0.12
Phosphorémie – mEq/L (no.)	36.3 ± 7.8 (596)	36.4 ± 8.1 (266)	0.85
Urée – g/L (no.)	0.46 ± 0.28 (619)	0.58 ± 0.34 (287)	< 0.0001
Créatinine – mg/L (no.)	11.9 ± 11.7 (620)	12.3 ± 6.3 (288)	0.582
Cl MDRD – ml/min/1,73 m ² (no.)	81.5 ± 29.8 (620)	71.9 ± 28.2 (288)	< 0.0001
Uricémie – mg/L (no.)	73.4 ± 23.2 (563)	84.1 ± 25.3 (241)	< 0.0001
Hémoglobine – g/dL (no.)	13.6 ± 1.7 (619)	13.4 ± 1.7 (283)	0.039
Protidémie – g/L (no.)	70.9 ± 17.0 (601)	70.5 ± 7.3 (269)	0.762
Albuminémie – g/L (no.)	40.8 ± 3.5 (598)	40.3 ± 3.8 (263)	0.033
HbA1C – % (no.)	6.0 ± 0.95 (482)	6.3 ± 1.06 (162)	0.002

Neurohormones	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
ARP médiane (ng/ml/h) [IQR] (no.)	2.96 [0.88-6.88] (580)	2.67 [1.12-7.11] (253)	0.396
Aldostérone médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	104 [51-215] (581)	83.5 [43-201] (254)	0.106
BNP (Shionoria) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	25.8 [8.2-59.4] (80)	60.6 [20.1-136] (81)	0.002
BNP (Triage) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	78.0 [35.0-172.0] (167)	233.5 [104-539] (90)	< 0.0001
BNP (Centaur) médiane (pg/mL) [IQR] (no.)	87 [30-204] (339)	322 [151-668] (86)	< 0.0001
Noradrénaline médiane (µg/L) [IQR] (no.)	0.31 [0.22-0.45] (568)	0.37 [0.27-0.54] (248)	< 0.0001

ECG	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
PR – ms	174 ± 28	184 ± 34	< 0.0001
QRS – ms	121 ± 34	126 ± 39	0.068
BBG – no (%)	218 (35.1%)	94 (32.5%)	0.018

Holter-ECG	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
No. (%)	613 (98.7%)	281 (97.2%)	
FC moyenne – bpm	68 ± 11	69.5 ± 11	0.216
ESV – médiane [IQR]	142 [14-1049]	660 [93-2416]	< 0.0001
Polymorphisme – no. (%)	343 (56.0%)	198 (70.4%)	< 0.0001
Doublets – no. (%)	161 (25.9%)	80 (28.5%)	0.49
Triplets – no. (%)	81 (13.2%)	42 (14.9%)	0.48
TVNS – no. (%)	115 (18.8%)	102 (36.3%)	< 0.0001
Nombre QRS TV – médiane [IQR]	6 [4-8]	6 [5-9]	0.141

Annexe 3. (Suite)

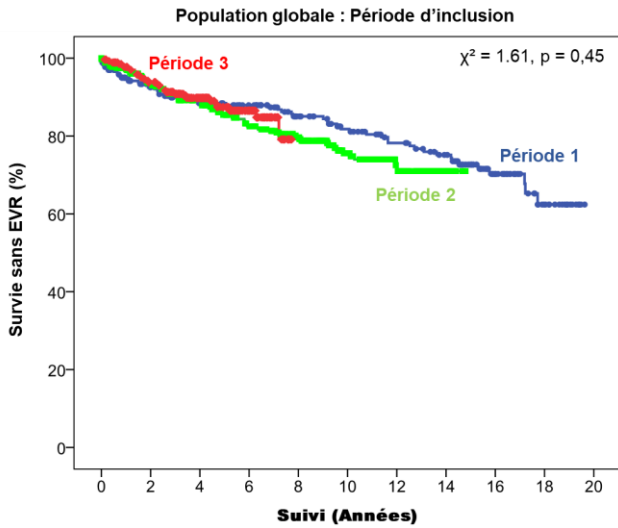
Epreuve d'effort métabolique	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
No. (%)	596 (96.0%)	268 (92.7%)	
Durée de l'effort – s	613 ± 284	464 ± 184	< 0.0001
Fc repos – bpm	76 ± 16	77 ± 17	0.273
Fc maximale – bpm	133 ± 27	122 ± 28	< 0.0001
TAS repos – mmHg	112.5 ± 21	109 ± 23	0.024
TAD repos – mmHg	75.5 ± 13.5	74 ± 13	0.089
TAS maximale – mmHg	156 ± 34	138 ± 35	< 0.0001
Pic de VO ₂ – ml/min/kg	19.2 ± 6.1	15.0 ± 4.9	< 0.0001
% Pic de VO ₂ théorique – %	72.3 ± 18.6	59.6 ± 17.9	< 0.0001
Quotient respiratoire	1.38 ± 4.52	1.18 ± 0.15	0.474
Pic de VE/VCO ₂ (no.)	34.1 ± 7.35 (435)	39.3 ± 8.25 (133)	< 0.0001
Pente VE/VCO ₂ (no.)	30.9 ± 7.35 (434)	36.7 ± 10.15 (131)	< 0.0001

Scintigraphie cardiaque	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
No. (%)	608 (97.9%)	286 (99.0%)	
FEVG – %	38 ± 11	32.5 ± 11	< 0.0001
FEVD – %	41 ± 11	36.5 ± 12	< 0.0001

Echographie cardiaque	Population sans DCCV (n = 621)	Population avec DCCV (n = 289)	p
Diamètre OG – mm (no.)	42.5 ± 8.0 (610)	46.9 ± 9.0 (281)	< 0.0001
Surface OG – cm ² (no.)	24.1 ± 7.8 (542)	27.5 ± 8.7 (216)	< 0.0001
Septum – mm (no.)	9.6 ± 2.6 (610)	9.7 ± 2.6 (269)	0.521
Paroi postérieure – mm (no.)	9.5 ± 2.1 (607)	9.7 ± 2.2 (266)	0.243
DTDVG – mm (no.)	62.5 ± 9.6 (616)	66.2 ± 11.2 (283)	< 0.0001
DTSVG – mm (no.)	51.8 ± 11.3 (591)	56.4 ± 12.1 (269)	< 0.0001
VTDVDG – ml/m ² (no.)	189.9 ± 86.2 (589)	207.4 ± 102.3 (261)	0.001
VTSVG – ml/m ² (no.)	121.2 ± 74.5 (577)	143.4 ± 83.3 (256)	< 0.0001
FEVG (Simpson) – % (no.)	37 ± 12 (576)	33 ± 11 (258)	< 0.0001
FEVG (visuelle) – % (no.)	36 ± 11 (594)	32 ± 10.5 (264)	< 0.0001
Masse VG – g (no.)	256.5 ± 95.8 (590)	291 ± 101.3 (252)	< 0.0001
VTI sous aortique – cm (no.)	16.0 ± 4.2 (561)	14.8 ± 5.4 (230)	0.004
VTI aortique – cm (no.)	24.6 ± 8.4 (606)	23.7 ± 11.0 (279)	0.252
Pic de E – m/s (no.)	0.68 ± 0.27 (610)	0.79 ± 0.29 (287)	< 0.0001
Pic de A – m/s (no.)	0.63 ± 0.21 (525)	0.57 ± 0.25 (203)	0.005
Rapport E/A – no (no.)	1.21 ± 0.95 (523)	1.76 ± 1.62 (203)	< 0.0001
TDM – ms (no.)	198.8 ± 73.3 (596)	169.0 ± 72.1 (275)	< 0.0001
TRIV – ms (no.)	114.2 ± 32.4 (485)	95.3 ± 30.4 (212)	< 0.0001
Diamètre VD – mm (no.)	28.7 ± 6.5 (607)	31.6 ± 8.0 (272)	< 0.0001
TAPSE – mm (no.)	21.2 ± 5.4 (457)	18.5 ± 6.0 (158)	< 0.0001
Surface OD – cm ² (no.)	18.0 ± 6.8 (446)	23.2 ± 9.0 (149)	< 0.0001
PAPs – mmHg (no.)	25.8 ± 12.5 (398)	31.5 ± 13.4 (197)	< 0.0001
TpAccPulm – ms (no.)	110.5 ± 31.0 (579)	98.8 ± 30.5 (258)	< 0.0001
VTI Pulm – cm (no.)	16.1 ± 5.65 (541)	14.2 ± 4.8 (216)	< 0.0001
VCI max – mm (no.)	15.1 ± 5.7 (538)	16.9 ± 6.5 (235)	< 0.0001
VCI min – mm (no.)	7.3 ± 6.6 (500)	10.9 ± 8.2 (208)	< 0.0001

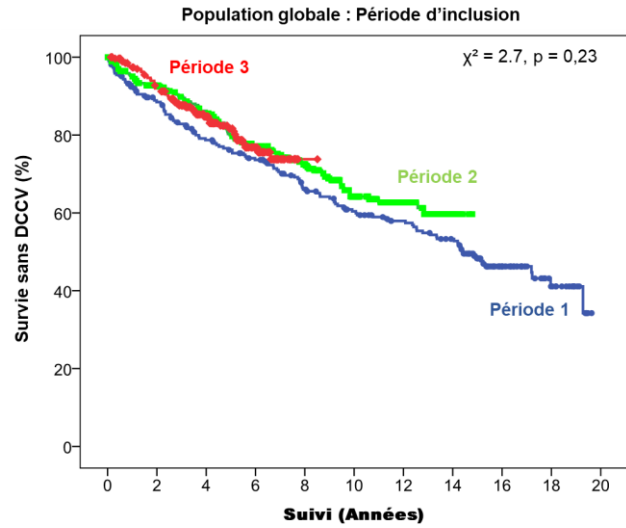
Annexe 4. Courbe de survie de Kaplan Meier du critère de jugement principal d'EVR (A) et de décès cardiovasculaire (B) dans la population globale en fonction de la période d'inclusion

Panel A



Période 1 (1998 – 2003) : 266 patients ; 56 EVR
 Période 2 (2003 – 2009) : 368 patients, 73 EVR
 Période 3 (≥ 2010) : 276 patients, 31 EVR

Panel B



Période 1 (1998 – 2003) : 266 patients ; 125 DCCV
 Période 2 (2003 – 2009) : 368 patients, 113 DCCV
 Période 3 (≥ 2010) : 276 patients, 51 DCCV

AUTEUR : Nom : MERCIER

Prénom : Thomas

Date de Soutenance : jeudi 12 avril 2018

Titre de la Thèse : Étude du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque systolique d'origine non ischémique

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et Maladies vasculaires

Mots-clés : Insuffisance cardiaque non ischémique, mort subite

Résumé :

Contexte : La FEVG est actuellement le seul critère recommandé dans la sélection des patients avec insuffisance cardiaque d'origine non ischémique (NICM) pour l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire de la mort subite (MS). Cependant les résultats de l'étude DANISH ont montré récemment les limites de ces recommandations. Il est donc devenu primordial de reconsidérer la stratification du risque de mort subite dans cette population.

Objectif : Etudier la survenue d'un événement rythmique (EVR) grave et en définir les facteurs de risque chez des patients porteurs d'une NICM stable indemne d'événement rythmique.

Méthode : Ont été inclus l'ensemble des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une altération de la FEVG et/ou une dilatation du ventricule gauche (VG) d'origine non ischémique et indemne d'EVR, qui ont bénéficié d'un bilan pronostique entre janvier 1998 et décembre 2014 au CHRU de Lille. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique, biologique, morphologique et a bénéficié d'une épreuve d'effort métabolique ainsi que d'un Holter-ECG. Le critère de jugement principal composite était la survenue d'une MS, arrêt cardiaque récupéré, tachycardie ventriculaire soutenue, ou thérapie appropriée par le DAI.

Résultats : Sur les 910 patients inclus dans notre étude, 160 (17.6%) patients ont présenté le critère de jugement principal composite d'EVR au terme d'un suivi médian de 6.33 [3.29-10.18] ans. Le délai médian entre le bilan et la survenue de l'EVR était de 4.05 [1.68-7.85] ans. La FEVG, le sexe, la prise de digoxine, la durée du QRS, le rythme sinusal, les activités répétitives au Holter, le taux de BNP et le diamètre de l'OG étaient des facteurs indépendants de survenue d'EVR. Ni la classification NYHA, ni les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique n'étaient des facteurs indépendants de survenue d'EVR dans notre étude. Les complications liées au DAI étaient retrouvées chez 19.2% des patients appareillés.

Conclusion : L'implantation d'un DAI en prévention primaire chez les patients atteints d'une NICM guidée uniquement par la FEVG à ses limites. Le développement de nouveaux scores de risque intégrant plusieurs paramètres semble indispensable. En complément de la FEVG, le sexe, la durée du QRS, le rythme sinusal, les activités répétitives au Holter et le diamètre de l'OG sont des paramètres simples qui pourraient être intégrés dans ces scores.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bauters

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Klug
Monsieur le Professeur Lamblin
Madame le Docteur Marquié**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur de Groot