



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Risque rythmique à long terme et après changement de
boitier chez les patients implantés d'un défibrillateur
avec resynchronisation cardiaque en prévention
primaire d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 2022 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Amine TAZIBET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Didier KLUG

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE

Madame le Docteur Christelle MARQUIE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Staniel ORTMANS

AVERTISSEMENT

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

ABREVIATIONS

ARA II : antagonistes du récepteur à l'angiotensine II

ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

ATP : Anti-Tachycardia Pacing (stimulation anti-tachycardie)

AVC : accident vasculaire cérébral

BBD : bloc de branche droit

BBG : bloc de branche gauche

BIV : bloc intraventriculaire

CRT : thérapie de resynchronisation cardiaque

CRT-D : thérapie de resynchronisation cardiaque avec boîtier de défibrillateur

CRT-P : thérapie de resynchronisation cardiaque avec boîtier de pacemaker

DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche

ECG : électrocardiogramme

ERV : événement rythmique ventriculaire

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FA : fibrillation atriale

FV : fibrillation ventriculaire

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

NYHA : New York Heart Association

OD : oreillette droite

PRVG : pressions de remplissage du ventricule gauche

iSGLT : inhibitor of sodium-glucose linked transporter

TV : tachycardie ventriculaire

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche

TABLE DES MATIERES

RESUME	4
INTRODUCTION.....	3
I. EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	3
II. RESYNCHRONISATION CARDIAQUE	4
III. RISQUE RYTHMIQUE DANS LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE NON ISCHEMIQUE.....	6
IV. REMISE EN QUESTION DANS LA PREVENTION PRIMAIRE DE LA MORT SUBITE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SYSTOLIQUE NON ISCHEMIQUE (ETUDE DANISH)	8
V. EXISTE-T-IL UN INTERET DE REEVALUER L'INDICATION DU DEFIBRILLATEUR LORS DU CHANGEMENT DE BOITIER ?.....	11
VI. OBJECTIF.....	13
MATERIEL ET METHODES.....	14
I. POPULATION D'ETUDE	14
II. SUIVI ET EVENEMENTS CLINIQUES	17
III. ANALYSES STATISTIQUES	18
RESULTATS	20
I. SCHEMA DE L'ETUDE	20
II. PATIENTS PORTEURS D'UNE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE EN PREVENTION PRIMAIRE D'UNE CARDIOMYOPATHIE DILATEE PRIMITIVE	21
A. Caractéristiques de la population	21
B. Risque rythmique	23
C. Mortalité.....	27
II. REPONSE A LA RESYNCHRONISATION CARDIAQUE	29
A. Caractéristiques des patients avant la resynchronisation cardiaque.....	29
B. Caractéristiques des patients après la resynchronisation cardiaque	30
C. Risque rythmique et mortalité en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque ..	31
D. Patients super-répondeurs à la resynchronisation cardiaque	33
E. Incidences annuelles.....	36
III. PATIENTS REPONDEURS AVEC CHANGEMENT DE BOITIER	37
A. Caractéristiques des patients avant la resynchronisation cardiaque.....	37
B. Risque rythmique	39
C. Mortalité.....	43
DISCUSSION.....	45
CONCLUSION.....	58
ANNEXES	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	64

RESUME

Contexte : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée est associée à une augmentation du risque de mort subite par trouble du rythme ventriculaire. La prévention de la mort subite repose principalement sur l'implantation d'un défibrillateur. L'amélioration de la prise en charge des patients (traitements médicamenteux et resynchronisation cardiaque) remet constamment en question le bénéfice de l'implantation d'un défibrillateur dans la cardiomyopathie dilatée non ischémique (CMD-NI). En l'absence de survenue d'évènement rythmique jusqu'au changement de boîtier, les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque (CRT) ne présenteront plus de critère de prévention primaire. L'incidence des évènements rythmiques ventriculaires est inconnue dans cette population.

Objectif : Evaluer le risque rythmique à long terme et après changement de boîtier de défibrillateur des patients implantés d'une CRT en prévention primaire d'une CMD-NI.

Méthodes : Les patients implantés d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une CMD-NI (FEVG \leq 35%) entre février 2002 et janvier 2020 au CHRU de Lille ont été inclus. Le critère de jugement principal est la survenue d'un évènement rythmique ventriculaire.

Résultats : 192 patients ont été inclus dans l'étude avec un suivi médian de 7.6 ans. L'incidence des évènements rythmiques ventriculaires (ERV) était de 21% (2.76% par an). Les ERV étaient associés à la mortalité cardiovasculaire et globale. L'incidence des ERV chez les 134 patients ayant répondu à la CRT était de 13% (1.71% par an). 79 patients répondeurs à la CRT ont bénéficié d'un changement de boîtier, dont 69 (87%) sont restés en prévention primaire. Parmi eux, l'incidence des ERV après le changement de boîtier était de 7% (n=5/69) soit 1.75% par an pour un suivi médian de 4.1 ans. La super-réponse à la CRT est associée à une diminution du risque d'ERV après changement de boîtier (p=0.04). Les

patients plus âgés présentent une tendance à la majoration du risque d'ERV ($p=0.07$).

Conclusion : Les patients répondeurs à la CRT et implantés d'un défibrillateur en prévention primaire dans un contexte de CMD-NI présentent un risque rythmique faible mais persistant à long terme et après changement de boîtier. Les patients super-répondeurs à la CRT présentent significativement moins d'ERV.

INTRODUCTION

I. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque représente un état pathologique traduisant une incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque suffisant et/ou une élévation des pressions de remplissages intracardiaques en relation avec une anomalie fonctionnelle ou structurelle du cœur. Elle peut être initialement asymptomatique mais se traduit chez la majorité des patients par un syndrome clinique associant des symptômes (dyspnée, asthénie) et des signes cliniques cardinaux (crépitations, œdèmes des membres inférieurs, etc.). Sa fréquence et sa sévérité en font un problème de santé publique majeur. La prévalence de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte est estimée entre 1 et 2% en Europe, 2.3% en France et augmente progressivement avec l'âge (environ 1% avant 55 ans et plus de 10% après 70 ans) (1,2). Malgré l'amélioration de la prise en charge au cours des dernières années, le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste péjoratif. La mortalité globale à 5 ans est estimée à 60% et représente la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire en Europe après l'infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (3,4).

La classification de l'insuffisance cardiaque se fonde sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échocardiographie. Les nouvelles recommandations européennes de 2021 permettent d'en différencier trois grandes catégories: FEVG réduite ($\leq 40\%$), FEVG modérément réduite (entre 41 et 49%) et FEVG préservée ($\geq 50\%$) (1).

La principale étiologie de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite est représentée par l'ischémique dans environ 40 à 60% des cas (5,6). Les autres étiologies sont les causes post-hypertensives, valvulaires, dilatées primitives (10 à 20% des cas selon les études), rythmiques, toxiques, péri-partum ou infiltratives (6,7).

II. Resynchronisation cardiaque

L'allongement des temps de conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire entraîne un asynchronisme participant à l'altération de la fonction ventriculaire systolique et d'une augmentation des volumes ventriculaires (8). Ces troubles conductifs, présents dans environ 30% des patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG altérée, sont reconnus comme des puissants facteurs prédictifs indépendants de mortalité (9).

Dans ce contexte, l'essor du traitement électrique de l'insuffisance cardiaque est né dans les années 1990. Dans un premier temps, la stimulation double chambre a permis de pallier aux troubles conductifs atrioventriculaires (patients avec un PR allongé) avec toutefois un bénéfice limité et à court terme (10–12). En 1994, les premières publications de stimulation atrio-biventriculaire ont vues le jour chez des patients en insuffisance cardiaque sévère (13,14). Ces études ont montré une amélioration clinique des patients (symptômes, qualité de vie, tolérance à l'exercice). Devant la prévalence élevée des troubles de conduction intraventriculaire, la majoration progressive des anomalies ECG et l'aggravation secondaire de l'insuffisance cardiaque, le concept de stimulation biventriculaire s'est rapidement développé (11,15–18).

Par la suite, des études randomisées ont été menées afin d'évaluer les bénéfices au long terme ainsi que l'impact sur la mortalité.

L'étude COMPANION, publiée en 2004, et l'étude CARE-HF, publiée en 2005, sont les deux études initiales randomisées comparant la resynchronisation cardiaque (CRT) au traitement médical optimal chez des patients symptomatiques (NYHA III et IV) (18,19). Elles ont montré une réduction significative de la mortalité, des hospitalisations toute cause (pour COMPANION) et des hospitalisations pour raison cardiologique (pour CARE-HF) dans le groupe de patients implantés d'une CRT. Il est à noter qu'il y eu un taux non négligeable de

crossover vers le groupe CRT-D en particulier chez les patients ischémiques, suite à la publication de MADIT-II, ayant montré un bénéfice du défibrillateur dans la cardiopathie ischémique (20).

Les études MADIT-CRT et REVERSE sont publiées en 2009 et permettent de comparer la CRT au défibrillateur simple chambre chez des patients paucisymptomatiques (NYHA I et II) (21,22). Ces études ont démontré une réduction significative de la mortalité toute cause et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Enfin, l'étude RAFT publiée en 2010 a permis de valider ces résultats chez les patients symptomatiques avec une dyspnée de stade NYHA II et III (23).

Toutes ces études ont inclus à la fois des cardiopathies ischémiques et dilatées non ischémiques mais des travaux ultérieurs ont montré une meilleure réponse à la resynchronisation dans l'étiologie non ischémique (24). D'autres facteurs prédictifs de réponse ont été identifiés comme le sexe féminin, une largeur de QRS ≥ 150 ms, la présence d'un bloc de branche gauche, l'absence d'obésité (IMC < 30 kg/m²) et l'absence de dilatation de l'oreillette gauche (24). La méta-analyse publiée par Sipahi et al. en 2011 montrait une réduction de la mortalité toute cause chez les patients présentant des QRS très larges (≥ 150 ms) mais pas dans la population de patients présentant des QRS entre 120 et 150ms (25).

En s'appuyant sur ces différentes études, les recommandations européennes préconisent aujourd'hui l'implantation d'une CRT en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée ($\leq 35\%$), symptomatique, avec allongement de la conduction intraventriculaire et en priorité en cas de bloc de branche gauche (BBG) ≥ 150 ms (grade IA) (24,26). Le BBG entre 130 et 150ms ainsi que l'élargissement des QRS à plus de 150ms sans BBG bénéficient d'un grade de recommandation plus faible (grade IIA). Le non-BBG entre 130-150ms peut être

considéré comme une indication possible mais avec un grade de recommandation encore plus faible (grade IIB) (26).

III. Risque rythmique dans la cardiomyopathie dilatée non ischémique

Il survient annuellement environ 17 millions de décès cardiovasculaires à travers le monde et 25% sont représentés par la mort subite dont les causes sont largement dominées par la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque (27). L'insuffisance cardiaque à FEVG altérée augmente le risque rythmique de mort subite. Bien que le risque rythmique s'accroisse progressivement lorsque la FEVG diminue, le seuil clinique retenu dans les recommandations est inférieur ou égal à 35%. Cette valeur est retenue par analogie à la population de patients ischémiques analysés dans les études MADIT-I (28) et MUSTT (29). Ces études ont été réalisées afin de prévenir le risque rythmique (mort subite) par l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire dans un contexte de cardiopathie ischémique.

Les thérapeutiques actuelles dans la prévention primaire du risque de mort subite chez les patients insuffisants cardiaque avec une FEVG altérée associent le traitement médical cardioprotecteur ainsi que l'implantation d'un défibrillateur.

Les traitements cardioprotecteurs, comprenant les IEC/ARA II, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et les bêtabloquants, ainsi que plus récemment le traitement par LCZ696 (combinaison d'un ARA II, le valsartan et d'un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril), ont montré une réduction de la mortalité toute cause avec amélioration de l'hémodynamique ainsi qu'une réduction du risque de mort subite dans l'insuffisance cardiaque systolique (30–34).

La prévention primaire du risque de mort subite dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée repose principalement sur l'implantation d'un défibrillateur. La prévention de la mort subite dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques a été étudiée par plusieurs études randomisées. Les études CAT et AMIOVIRT ont inclus uniquement des patients avec cardiomyopathies dilatées non ischémiques et ont comparé le défibrillateur avec respectivement le traitement médical de l'insuffisance cardiaque et un traitement par Amiodarone. Elles n'ont pas montré de réduction de la mortalité toute cause (35,36). Toutefois, ces études comprenaient des effectifs et un taux d'événement faibles.

L'étude DEFINITE, publiée en 2004, est la première étude de grande ampleur ayant inclus 458 cardiopathies dilatées non ischémiques et ayant montré une réduction significative de la mortalité rythmique dans le groupe défibrillateur par rapport au groupe traitement médical, sans différence sur la mortalité totale (37).

L'étude COMPANION (2004) a également permis d'étudier le risque rythmique et son impact sur la mortalité. Elle a randomisé 1520 patients (dont 45% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques) en 3 groupes : CRT-D, CRT-P et traitement médical optimal. Elle met en évidence une diminution de la mortalité toute cause dans les groupes CRT-D et CRT-P par rapport au traitement médical mais aucune différence n'a été retrouvée dans le groupe CRT-D par rapport au groupe CRT-P. Ces résultats suggèrent que dans cette population l'effet observé de la CRT-D étaient plutôt dus à la resynchronisation plutôt qu'au boîtier de défibrillateur (38).

Ensuite, l'étude SCD-HeFT a été publiée en 2005, incluant 2521 patients dont près de 50% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques. Elle observe pour la première fois une réduction de la mortalité toute cause et rythmique dans le groupe « défibrillateur » dans l'étiologie non ischémique, mais cette population ne bénéficiait pas de resynchronisation cardiaque (39).

Suite à ces différentes études, une méta-analyse réalisée par Desai et al. a été publiée en 2004 regroupant les données de cardiomyopathies dilatées non ischémiques de CAT, AMIOVIRT et DEFINITE, ainsi que les données de cardiopathies ischémiques et non ischémiques de COMPANION et SCD-HeFT. Elle montrait une diminution significative de la mortalité totale chez les patients appareillés d'un défibrillateur comparé au traitement médical (HR 0.69 ; IC 95% 0.55-0.87 ; p = 0.002) (40).

Les recommandations européennes de la prévention de la mort subite en 2015 et de l'insuffisance cardiaque en 2016 s'étaient positionnées avec l'indication retenue du défibrillateur en prévention primaire en cas de d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée \leq 35% non ischémique symptomatique (NYHA II et III), malgré \geq 3 mois de traitement médical optimal, en grade IB (41).

IV. Remise en question dans la prévention primaire de la mort subite dans l'insuffisance cardiaque systolique non ischémique (étude DANISH)

L'optimisation du traitement médical et le recours à la resynchronisation cardiaque ont permis une amélioration du pronostic des patients et une diminution du risque de mort subite. Les études datant du début des années 2000 ne reflètent donc plus le pronostic actuel des patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique.

En effet, l'étude DANISH, publiée en 2016 par Kober et al, est une étude contrôlée randomisée multicentrique danoise qui a remis en doute les résultats des anciennes études quant au bénéfice du défibrillateur en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque systolique non ischémique (42). Cette étude incluait 1116 patients symptomatiques (NYHA \geq 2 avec une nette majorité de stades NYHA II et III) avec une insuffisance cardiaque à FEVG altérée \leq 35% non ischémique. Les patients étaient randomisés en deux groupes : traitement médical cardioprotecteur seul ou associé à l'implantation d'un défibrillateur. La médiane de

suivi était de 67 mois. Cette étude se différenciait des anciennes par un nombre important de mise en place d'une CRT (58% dans chaque groupe de patients avec un CRT-P dans le groupe traitement médical et un CRT-D dans le groupe défibrillateur) et un taux élevé de prescription des différentes classes thérapeutiques cardioprotectrices (96% d'IEC/ARA II contre 90% dans l'étude COMPANION, 92% de bêtabloquants contre 67% dans l'étude COMPANION, 58% d'ARM contre 0% dans l'étude DEFINITE).

Cette étude n'a pas permis de montrer de bénéfice à l'implantation d'un défibrillateur sur la mortalité totale (HR 0.87 ; IC 95%, 0.68-1.12 ; p = 0.28) ou la mortalité cardiovasculaire (HR 0.77 ; IC 95%, 0.57-1.05 ; p = 0.10). Il existait cependant une diminution du risque de mort subite d'origine rythmique (HR 0.50 ; IC 95%, 0.31-0.82 ; p = 0.005). L'analyse en sous-groupe suggérait un bénéfice du défibrillateur dans la population < 60 ans et pas de bénéfice chez les sujets de plus de 60 ans. Cette étude plus récente a également mis en lumière un taux de mortalité dans le groupe contrôle nettement plus bas que dans les anciennes études (23.4% pour une durée médiane de 67 mois dans DANISH versus 40% pour une durée médiane de 29 mois dans DEFINITE), qui suggère une importance de l'éducation thérapeutique, des règles hygiénodietétiques, du traitement médical et de la CRT.

Beggs et al ont ainsi actualisé en 2018 les résultats de la méta-analyse de 2004 en venant y inclure les résultats de l'étude DANISH. Elle a mis en évidence une diminution de la mortalité totale chez les patients appareillés par un défibrillateur en prévention primaire en comparaison avec le traitement médical (RR 0.76 ; IC 95% 0.65-0.91 ; p = 0.002) (43). Mais cette méta-analyse incluait des études d'ères thérapeutiques et pronostiques différentes, ce qui suggère que le bénéfice persistant du défibrillateur reflète le risque de mort subite plus important dans les anciennes études dans des populations ne bénéficiant peu ou pas de la CRT et moins bien traitées sur le plan médical.

Ce bouleversement de paradigme a même motivé les nouvelles recommandations européennes de l'insuffisance cardiaque de 2021 et de la mort subite en 2022 de rétrograder l'indication du défibrillateur en prévention primaire en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée $\leq 35\%$, d'origine non ischémique, en grade IIA (1,44). Cette étude a donc remis sérieusement en question le bénéfice du défibrillateur en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée non ischémique avec l'optimisation thérapeutique actuelle, sans prendre en compte les nouvelles classes médicamenteuses disponibles comme le LCZ696 et les iSGLT2 ; ainsi que l'avènement de la resynchronisation cardiaque.

Une étude de suivi additionnel de 4 ans (durée médiane totale de 9.5 ans) de la population DANISH a été publiée en 2022, confirmant l'absence de bénéfice du défibrillateur sur la mortalité totale sur la population générale. A la vue des résultats de l'étude princeps sur un bénéfice possible chez une population plus jeune, cette étude s'est concentrée sur 2 groupes de population, inférieure à 70 ans et supérieure à 70 ans. Elle observe un bénéfice sur la mortalité totale du défibrillateur chez des patients âgés ≤ 70 ans (HR 0.78 ; IC 95% 0.61–0.99 ; $p = 0.04$) et n'observe pas de bénéfice sur la mortalité totale et rythmique dans la population âgée ≥ 70 ans (HR 1.34 ; IC 95% 0.56–3.19 ; $p = 0.39$) (45).

Il semble donc nécessaire de stratifier au mieux le risque rythmique des patients insuffisants cardiaques avec une FEVG altérée dans un contexte de cardiopathie non ischémique afin d'orienter sur le choix d'une implantation de défibrillateur. L'âge du patient semble être une donnée majeure dans la décision d'implantation ou non d'un défibrillateur dans cette indication.

V. Existe-t-il un intérêt de réévaluer l'indication du défibrillateur lors du changement de boîtier ?

Les recommandations actuelles préconisent de renouveler l'implantation d'un boîtier de défibrillateur lors du changement de boîtier mais cette pratique ne repose pas sur de nombreuses études. Néanmoins, la réévaluation de l'implantation du type de boîtier (défibrillateur ou pacemaker) semble être pertinente en termes de coûts économiques et de complications. En effet, les complications liées à l'implantation d'un défibrillateur sont plus nombreuses que celles liées à l'implantation d'un pacemaker, notamment les thérapies inappropriées (46).

Le risque rythmique après changement de boîtier de défibrillateur a peu été évalué. Les études dont on dispose actuellement sont pour la majorité d'entre elles observationnelles, concernent des patients avec une cardiopathie ischémique et rarement implantés d'une CRT. L'étude INSURE, publiée en 2012, est une étude prospective évaluant le bénéfice du défibrillateur après changement de boîtier. Elle a inclus 510 patients dont 40% de cardiopathies ischémiques, une grande majorité d'indication en prévention secondaire (> 80%) et aucune CRT. Elle observait 21.4% d'événement rythmique avec thérapie appropriée après changement de boîtier chez des patients n'ayant eu aucune thérapie jusqu'au changement de boîtier. Aucune caractéristique n'était mise en évidence pour prédire la survenue des thérapies dans cette population (47).

La pertinence de cette réévaluation intéresse les patients qui ont une indication de défibrillateur en prévention primaire et qui n'ont pas eu de thérapie appropriée jusqu'au changement de boîtier. Les principales études ayant évalué le risque rythmique ventriculaire après changement de boîtier incluant 40 à 60% de cardiopathies dilatées non ischémiques en prévention primaire, ont montré une incidence d'environ 13% d'événement rythmique

ventriculaire. Aucun facteur prédictif n'a été retrouvé hormis une tendance non significative pour l'étiologie ischémique (48,49)

Plusieurs études ont montré qu'en cas de « super-réponse » à la CRT, qui n'a toutefois pas de définition consensuelle, le pronostic des patients était nettement amélioré, ainsi que l'incidence des événements rythmiques (50,51).

La seule étude à ce jour ayant étudié directement la sécurité d'un down-grading en CRT-P est une étude publiée par Quintana et al. (52) en 2013. Elle a inclus 14 patients (dont 6 cardiopathies non ischémiques) traités par CRT-D avec remodelage inverse du ventricule gauche (FEVG moyenne lors du changement de boîtier de 49%) et toujours considérés en prévention primaire. Leurs résultats étaient rassurants en termes de sécurité. Certains centres peuvent avoir cette attitude sur des populations très sélectionnées, mais malheureusement, il n'existe pas d'étude plus large et randomisée ayant étudié cette question.

L'implantation d'un défibrillateur possède un taux de complication et un coût de santé publique plus importants que le pacemaker. Les chocs inappropriés, inhérents à un boîtier de défibrillateur, sont des complications non négligeables en termes de fréquence (10-15% selon les études) et aggravant le pronostic des patients (53). La thérapie de resynchronisation cardiaque avec un boîtier de défibrillateur, comparé à un boîtier de pacemaker, est également associé à un taux de complications tardives augmenté notamment un risque 2 fois plus élevé d'infection de matériel avec un CRT-D comparé à un CRT-P (46).

Le bénéfice du défibrillateur en prévention primaire de la mort subite dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques est remis en cause dans ces récentes études.

En particulier, en cas de resynchronisation cardiaque car elle permet une amélioration voire une normalisation de la FEVG chez certains patients.

Certaines interrogations restent pour le moment sans réponse : faut-il privilégier l'implantation d'un boîtier de pacemaker chez des patients à haute probabilité de réponse ou de super-réponse à la resynchronisation cardiaque ? Les patients présentant une amélioration de la FEVG à plus de 35% ont-ils encore un bénéfice à garder un boîtier de défibrillateur ? Faut-il remplacer l'ancien boîtier de défibrillateur pour un boîtier de pacemaker (down-grading) chez les patients restés en prévention primaire et ayant répondu à la CRT ?

VI. Objectif

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le risque rythmique à long terme et après changement de boîtier de défibrillateur chez les patients implantés d'une resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique.

MATERIEL ET METHODES

Cette étude descriptive, issue d'une cohorte rétrospective monocentrique, a été menée au CHRU de Lille entre février 2002 et janvier 2020. Tous les patients implantés d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique avec FEVG altérée ($\leq 35\%$) ont été inclus dans l'étude.

I. Population d'étude

A. Critères d'inclusion

a) Cardiomyopathie non ischémique et prévention primaire du risque de mort subite

Les patients inclus présentaient une cardiomyopathie dilatée définie par une dilatation ventriculaire gauche (volume télédiastolique $\geq 75\text{mL/m}^2$ de surface corporelle) associée à une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG initiale $\leq 35\%$) sous traitement médical. Ces patients ont été implantés d'un défibrillateur (primo-implantation ou upgrading) en prévention primaire du risque de mort subite comme suggéré par les recommandations européennes (1). L'étiologie ischémique de la cardiopathie était écartée par la réalisation d'une coronarographie diagnostique.

Le terme de cardiomyopathie dilatée non ischémique (CMD-NI) dans cette étude décrit des cardiomyopathies dilatées primitives.

b) Resynchronisation cardiaque

L'indication de resynchronisation cardiaque était retenue si les patients présentaient des QRS élargis à l'électrocardiogramme ($\geq 130\text{ms}$) secondairement à un bloc de branche.

c) Réponse à la resynchronisation cardiaque

La réponse à la resynchronisation cardiaque était définie par une augmentation de la FEVG d'au moins 10% en valeur absolue ainsi qu'une valeur minimale de 35% (54). La super réponse à la resynchronisation cardiaque a été défini par une normalisation complète de la FEVG ($\geq 50\%$).

B. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion retenus ont été les suivants :

- Tous les patients présentant une cardiopathie autre que les cardiomyopathies dilatées primitives (ischémique, valvulaire, rythmique, congénitale, infiltrative ou secondaire à une laminopathie).
- Les patients implantés d'un défibrillateur en prévention secondaire : mise en évidence ou très forte suspicion de trouble du rythme ventriculaire grave avant l'implantation (tachycardie ventriculaire soutenue, syncope, mort subite).
- Les patients appareillés d'une CRT pour d'autres indications : en vue d'une ablation par radiofréquence du nœud atrioventriculaire dans un contexte de fibrillation atriale (FA) permanente, BAV complet avec FEVG altérée).
- Les patients n'ayant pas pu bénéficier de resynchronisation cardiaque effective (échec d'implantation de sonde VG endocavitaire, dysfonction de sonde VG ne permettant pas une capture ventriculaire gauche ou stimulation biventriculaire non activée).
- Les patients perdus de vue.

C. Recueil des données cliniques et paracliniques

Les patients ayant eu une implantation ou un changement de boîtier de défibrillateur

triple chambre au plateau technique interventionnel cardiologique du CHRU de Lille ont été recueillis à l'aide d'une recherche dans le logiciel « Cardioreport ». Les données de chaque patient ont été recueillies à partir du logiciel de dossier patient informatisé « Sillage » afin d'appliquer les différents critères d'inclusion et d'exclusion.

Une fois la population d'étude établie, les caractéristiques et le suivi des patients ont été recueillis à partir du logiciel « Sillage ». Les cardiologues référents des patients non suivis au CHRU de Lille ont été contacté par téléphone.

a) Données cliniques

Les caractéristiques anthropométriques, l'étiologie de la cardiopathie, l'âge à l'implantation de la resynchronisation cardiaque, les antécédents, les facteurs de risque cardiovasculaires, la dyspnée selon la classification NYHA et le traitement médical cardioprotecteurs ont été recueillis pour chaque patient.

b) Données électrocardiographiques

Les données électriques avant la CRT ont été recueillies, comprenant la largeur des QRS (en ms) et le type de bloc de branche (bloc de branche gauche (BBG), bloc de branche droit (BBD) ou bloc intraventriculaire indifférencié (BIV)). Lors de la consultation de contrôle réalisé entre 6 et 12 mois après l'implantation de la CRT, la largeur des QRS (en ms) et le pourcentage de stimulation biventriculaire ont été recueillis.

c) Données biologiques

Les données biologiques relevées comprenaient le taux sanguin de créatinine (en mg/L), la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault (en mL/mn/m² de surface corporelle) et le taux de BNP sanguin (en pg/mL).

d) Données échographiques et IRM myocardique

Les données échocardiographiques ont été recueillies avant l'implantation de la CRT ainsi qu'à l'échocardiographie de contrôle réalisée 6 à 12 mois après. Les paramètres échocardiographiques comprenaient : la FEVG (%), le volume télédiastolique ventriculaire gauche (VTDVG, mL), la surface de l'oreillette gauche (en cm²) et la présence d'une dysfonction ventriculaire droite. La fonction ventriculaire droite était également recueillie par FEVD isotopique ou en IRM myocardique si celle-ci était disponible.

Lorsque les patients avaient pu bénéficier d'une IRM myocardique avant l'implantation du défibrillateur, la présence d'une prise de contraste tardive à l'injection de gadolinium, témoin de la fibrose, a été recueillie.

e) Complications

Les complications précoces et tardives après l'implantation de la CRT ont été recherchées : hématome de loge, pneumothorax, déplacement de sonde, dissection du sinus coronaire, infection de matériel et rupture de sonde. Les thérapies inappropriées délivrées par le défibrillateur ont également été recueillies.

II. Suivi et événements cliniques

A. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de cette étude est la survenue d'un événement rythmique ventriculaire (ERV). Les ERV étaient définis par la survenue d'une mort subite (récupérée ou non) d'origine rythmique, d'une tachycardie ventriculaire (TV) soutenue non traitée par le défibrillateur ou d'une thérapie appropriée (ATP ou choc électrique interne).

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, avec une origine rythmique documentée par un ECG ou par l'interrogatoire du dispositif implanté.

La tachycardie ventriculaire soutenue, non traitée par le défibrillateur, était définie par une TV durant plus de 30 secondes, ayant nécessité une régularisation médicamenteuse ou par choc électrique externe.

La thérapie appropriée par le défibrillateur était définie par la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire ayant nécessité une thérapeutique appropriée soit par ATP soit par choc électrique interne. Cette donnée a pu être recueillie à partir de l'interrogation du dispositif en consultation de rythmologie, en hospitalisation ou par télécardiologie.

B. Critères de jugement secondaires

Les deux critères de jugement secondaires étaient la survenue de décès cardiovasculaire et la survenue de décès toutes causes.

III. Analyses statistiques

A. Description des variables

Les variables quantitatives à distribution normale sont exprimées en moyenne \pm écart-type et celles à distribution non normale en médiane avec l'écart interquartile. La normalité de distribution a été vérifiée par test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives sont présentées en effectif et pourcentage.

B. Analyses univariées

Le test de t de Student a été utilisé pour les variables quantitatives continues de

distribution normale et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives continues de distribution non normale. Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi-deux ou un test de Fisher lorsque l'effectif d'un des groupes était faible ($n \leq 5$). Un test de Chi-deux to trend a été utilisé pour évaluer la répartition dans une variable.

C. Analyses multivariées

Les variables associées à un événement en analyse univariée (avec $p < 0.05$) et sans multicolinéarité (vérifiée par la technique de Belsley-Kuh-Welsch), ont été incluses dans un modèle de régression logistique. Pour chaque paramètre, un odd ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC 95%) a été calculé.

D. Analyses de survie

La méthode de Kaplan-Meier a permis d'estimer les taux cumulés de survie sans le critère de jugement principal composite (sous le nom « événement rythmique ventriculaire ») et des critères de jugement secondaires (mortalité cardiovasculaire et toute cause). Un test de log-rank a été utilisé pour comparer les différences entre les groupes. Un modèle de régression de Cox a permis de calculer des « hazard ratio » (HR) et leur intervalle de confiance (IC) à 95%.

Le seuil de significativité est fixé à $p \leq 0.05$. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel MedCalc (MedCalc Statistical Software version 19.2.6 2020).

RESULTATS

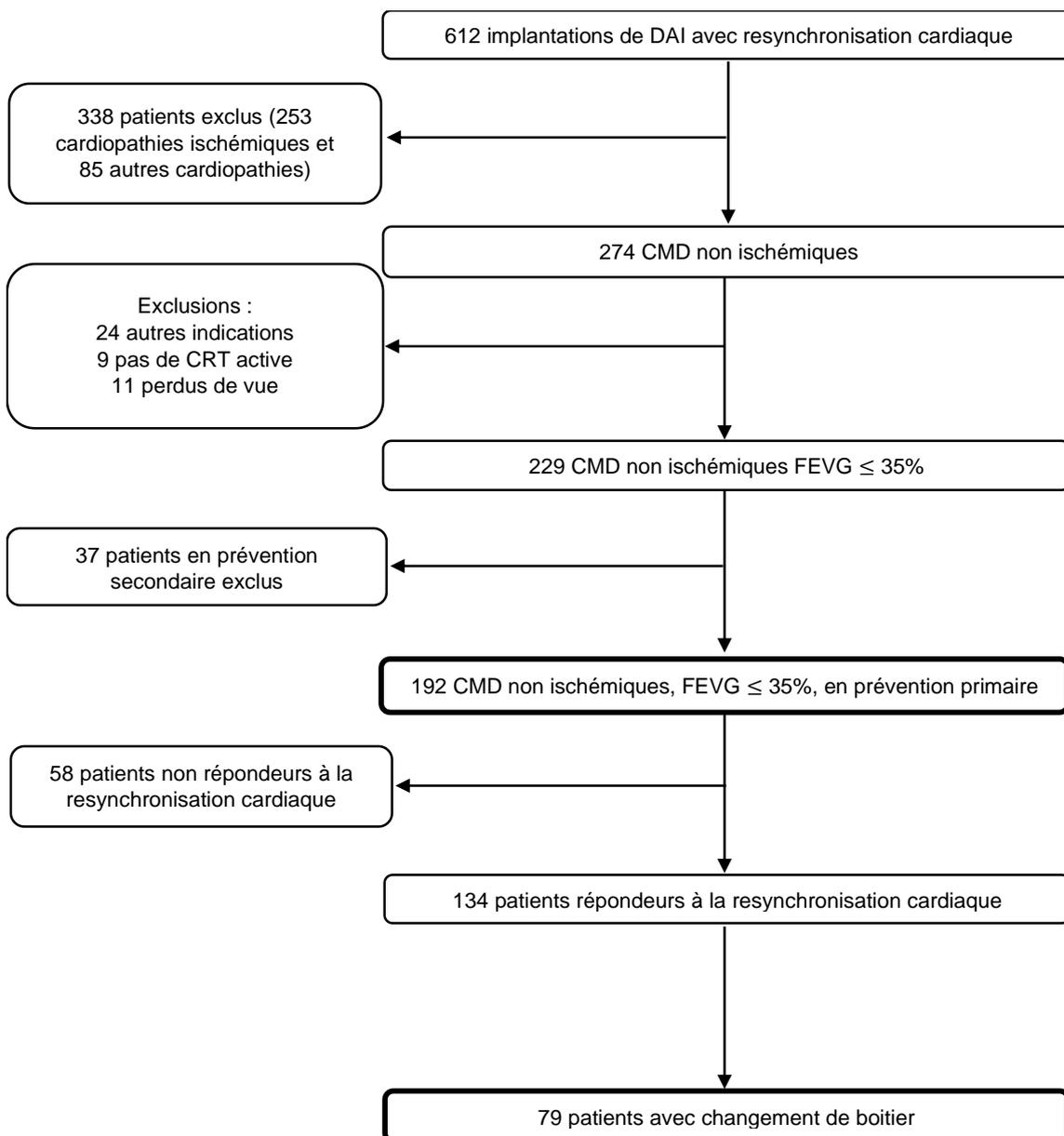
I. Schéma de l'étude

Entre février 2002 et janvier 2020, 612 défibrillateurs avec resynchronisation cardiaque ont été implantés au CHU de Lille. Parmi ces implantations, 229 ont été réalisées chez des patients présentant une cardiomyopathie dilatée non ischémique primitive avec une FEVG altérée ($\leq 35\%$) et des QRS élargis ($\geq 130\text{ms}$).

L'implantation du défibrillateur a été réalisée en prévention secondaire chez 37 patients (16%) et en prévention primaire chez 192 patients (84%). Les patients implantés en prévention primaire (n=192) ont été suivi pendant une durée maximale de 16.5 ans avec une médiane de suivi de 7.6 années [IQR 5 ; 10.25].

Parmi les 192 patients ayant été implanté d'un défibrillateur triple chambre en prévention primaire d'une CMD-NI, 134 (70%) patients ont répondu à la resynchronisation cardiaque. Au cours du suivi, 79 (60%) d'entre eux ont eu un changement de boîtier. La durée de suivi médiane des 79 patients après la réalisation du changement de boîtier est de 4.1 années [IQR 1.46 ; 6.35], pour une durée maximale de 11.5 années.

Figure 1 : Diagramme de flux



CMD : cardiomyopathie dilatée, CRT : cardiac resynchronisation therapy, DAI : défibrillateur automatique implantable, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

II. Patients porteurs d'une resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une cardiomyopathie dilatée primitive

A. Caractéristiques de la population

L'âge moyen de ces patients au moment de l'implantation du défibrillateur est de 60.7 ±11 ans. La population comprend environ un tiers de femmes (32%). La dyspnée, classée

selon le stade de la NYHA, est en majorité de stade 2 (70%) et 22% des patients présentent un stade NYHA 3 et 4. 55 patients (29%) présentent un antécédent de fibrillation atriale. Une majorité des patients sont traités par des traitements cardioprotecteurs : IEC ou ARA II pour 171 d'entre eux (89%), bêtabloquants pour 175 (91%) et anti-aldostérones pour 105 (55%).

Les caractéristiques ECG, décrites dans les dossiers patients, retrouve un BBG chez 176 patients (96%) avec une largeur moyenne de QRS à 165ms.

La FEVG moyenne est de 25% (± 6.5 %) avec 27% qui présentent une dysfonction ventriculaire droite associée. Une IRM cardiaque a été réalisée chez 44% des patients (85/192), dont 27 (32%) présentent des signes de fibrose myocardique.

Les caractéristiques cliniques, biologiques, ECG et échocardiographiques avant l'implantation de la resynchronisation cardiaque sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avant l'implantation (n=192)

Données cliniques	
Age (années)	60.7 ±11
Sexe féminin (n)	62 (32%)
IMC (kg/m ²)	29.3 ±6.7
HTA (n)	72 (38%)
Diabète (n)	56 (29%)
SAS (n)	21 (11%)
FA (n)	55 (29%)
Paroxystique	24 (43%)
Persistante	21 (37%)
Permanente	11 (20%)
Stade NYHA (n)	
I	16 (8%)
II	134 (70%)
III	40 (21%)
IV	2 (1%)
Traitements	
IEC/ARAI (n)	171 (89%)
Bétabloquants (n)	175 (91%)
Anti-aldostérones (n)	105 (55%)
ECG	
Largeur QRS (ms)	165 ±20
BBG (n)	176 (96%)
Biologie	
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	79.7 ±34.8
BNP (ng/L)	202 [100 ; 442]
Echocardiographie	
FEVG (%)	25 ±6.5
VTDVG (mL)	250 ±80.8
Surface OG (cm ²)	28.1 ±9.7
Dysfonction VD (n)	42/154 (27%)
IRM myocardique	
Fibrose (n)	27/85 (32%)

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%).

ARAI : antagonistes récepteurs angiotensine II, BNP : brain natriuretic peptid, BBG : bloc de branche gauche, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : hypertension artérielle, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

B. Risque rythmique

Durant un suivi médian de 7.6 années [IQR 5 ; 10.25], l'incidence des EVR est de 21% (41 sur 192 patients). Le délai médian de survenue du premier événement rythmique ventriculaire de 3.3 années [IQR 1.73 ; 6.02].

En analyse univariée, les patients présentant un événement rythmique ventriculaire

sont plus âgés (64.3 ± 9 ans vs 59.7 ± 11 ans, $p < 0.01$) et ont davantage de syndrome d'apnées du sommeil (27% vs 6.6%, $p < 0.001$). Ils présentent un taux de réponse à la resynchronisation cardiaque moins élevé (44% vs 77%, $p < 0.001$). En effet, la FEVG post-resynchronisation reste plus altérée dans cette population (33.6 ± 9.9 % vs 43.4 ± 11.8 %, $p < 0.001$), le VTDVG est plus élevé (232 ± 94.7 mL vs 169 ± 75 mL, $p < 0.01$) et la surface de l'OG est également plus importante (29.2 ± 9.7 cm² vs 24.9 ± 7.4 cm², $p = 0.03$). De plus, le nombre de décompensations cardiaques pendant le suivi est plus important chez les patients ayant présenté un ERV (34% vs 19%, $p = 0.03$) (Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients en fonction de la survenue ou non d'évènement rythmique ventriculaire (ERV) (n=192)

	Survenue d'ERV (n=41)	Absence d'ERV (n=151)	p
Pré-resynchronisation cardiaque			
Données cliniques			
Age (années)	64.3 ±9	59.7 ±11	< 0.01
Sexe féminin (n)	11 (27%)	51 (34%)	0.40
Obésité (≥ IMC 30 kg/m ²) (n)	20 (50%)	55 (36%)	0.15
HTA (n)	14 (34%)	58 (38%)	0.62
Diabète (n)	10 (24%)	46 (30%)	0.45
SAS (n)	11 (27%)	10 (6.6%)	< 0.001
FA (n)	12 (29%)	43 (28%)	0.92
Stade NYHA (n)			
I	5 (12%)	9 (6.3%)	0.33
II	27 (68%)	109 (71%)	
III	7 (18%)	33 (22%)	
IV	1 (2%)	1 (0.7%)	
Traitements			
IEC/ARAI (n)	37 (90%)	134 (89%)	1.00
Bétabloquants (n)	38 (93%)	137 (91%)	1.00
Anti-aldostérones (n)	23 (56%)	82 (54%)	0.84
ECG			
Largeur QRS (ms)	169 ±21	163 ±19	0.16
BBG (n)	38 (93%)	141 (97%)	0.38
Biologie			
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	73.5 ±30.7	81.3 ±35.7	0.22
BNP (ng/L)	207 [106 ; 352]	197 [93 ; 552]	0.91
Echocardiographie			
FEVG (%)	23.9 ±7	25.3 ±6.3	0.24
VTDVG (mL)	264 ±81	246 ±81	0.42
Surface OG (cm ²)	30.6 ±16	27.4 ±6.7	0.66
Dysfonction VD (n)	7/34 (21%)	35/120 (29%)	0.32
IRM myocardique			
Fibrose (n)	7/17 (41%)	20/68 (29%)	0.35
Post-resynchronisation cardiaque			
ECG			
Largeur QRS (ms)	130 ±22	123 ±21	0.09
Echocardiographie			
FEVG (%)	33.6 ±9.9	43.4 ±11.8	< 0.001
VTDVG (mL)	232 ±94.7	169 ±75	< 0.01
Surface OG (cm ²)	29.2 ±9.7	24.9 ±7.4	0.03
Dysfonction VD (n)	9/37 (24%)	21/134 (16%)	0.22

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, BBG : bloc de branche gauche, BNP : brain natriuretic peptid, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Tableau 3 : Suivi en fonction de la survenue ou non d'évènement rythmique ventriculaire (ERV) (n=192)

Suivi	Survenue d'ERV (n=41)	Absence d'ERV (n=151)	p
Réponse à la resynchronisation (n)	18 (44%)	116 (77%)	< 0.001
Super-réponse à la resynchronisation (n)	3 (7.3%)	65 (43%)	< 0.001
Décompensation cardiaque (n)	14 (34%)	28 (19%)	0.03

Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

En analyse multivariée, l'âge (OR 1.05, [IC 95% 1,01 ; 1.1], p = 0.01), le syndrome d'apnées du sommeil (OR 6.13, [IC 95% 2.17 ; 17.36], p < 0.001) et la réponse à la resynchronisation cardiaque (OR 0.24, [IC 95% 0.11 ; 0.54], p < 0.001) sont retrouvés comme étant des facteurs prédictifs de la survenue d'évènement rythmique ventriculaire (Tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de survenue d'événements rythmiques ventriculaires dans la population d'étude (n=192) en analyse multivariée

Données	Odd ratio	IC 95%	p
Age	1.05	[1,01 ; 1.10]	0.01
SAS	6.13	[2.17 ; 17.36]	< 0.001
Réponse à la resynchronisation cardiaque	0.24	[0.11 ; 0.54]	< 0.001
Décompensation cardiaque post-resynchronisation	1.23	[0.51 ; 2.97]	0.65

Analyse multivariée réalisée par modèle de régression logistique en incluant les variables à p < 0.05 en analyse univariée, excluant les variables colinéaires vérifiées par technique de Belsley-Kuh-Welsch. Significativité p < 0.05.

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IC : intervalle de confiance, SAS : syndrome d'apnées du sommeil

Le recueil des thérapies délivrées par le défibrillateur a permis la classification selon les zones de traitements. La majorité des ERV (56%) étaient des tachycardies ventriculaires en zone 1, dont 83% (19/23) auront pu être arrêtés par ATP seul. Un tiers des patients ont nécessité au moins un choc électrique interne (14 patients sur 41, soit 34%). Les modalités des thérapies délivrées lors de l'ERV sont détaillées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Thérapies délivrées par le défibrillateur lors du 1^{er} événement rythmique ventriculaire (n=41)

Zone TV	Nombre	Thérapie	n (%)
1	23 (56%)	ATP seul	19 (83%)
		ATP + CEI	4 (17%)
2	9 (22%)	ATP seul	8 (89%)
		ATP + CEI	1 (11%)
3	9 (22%)	ATP + CEI	2 (22%)
		CEI d'emblée	7 (78%)

ATP : anti-tachycardia pacing, CEI ; choc électrique interne, TV : tachycardie ventriculaire

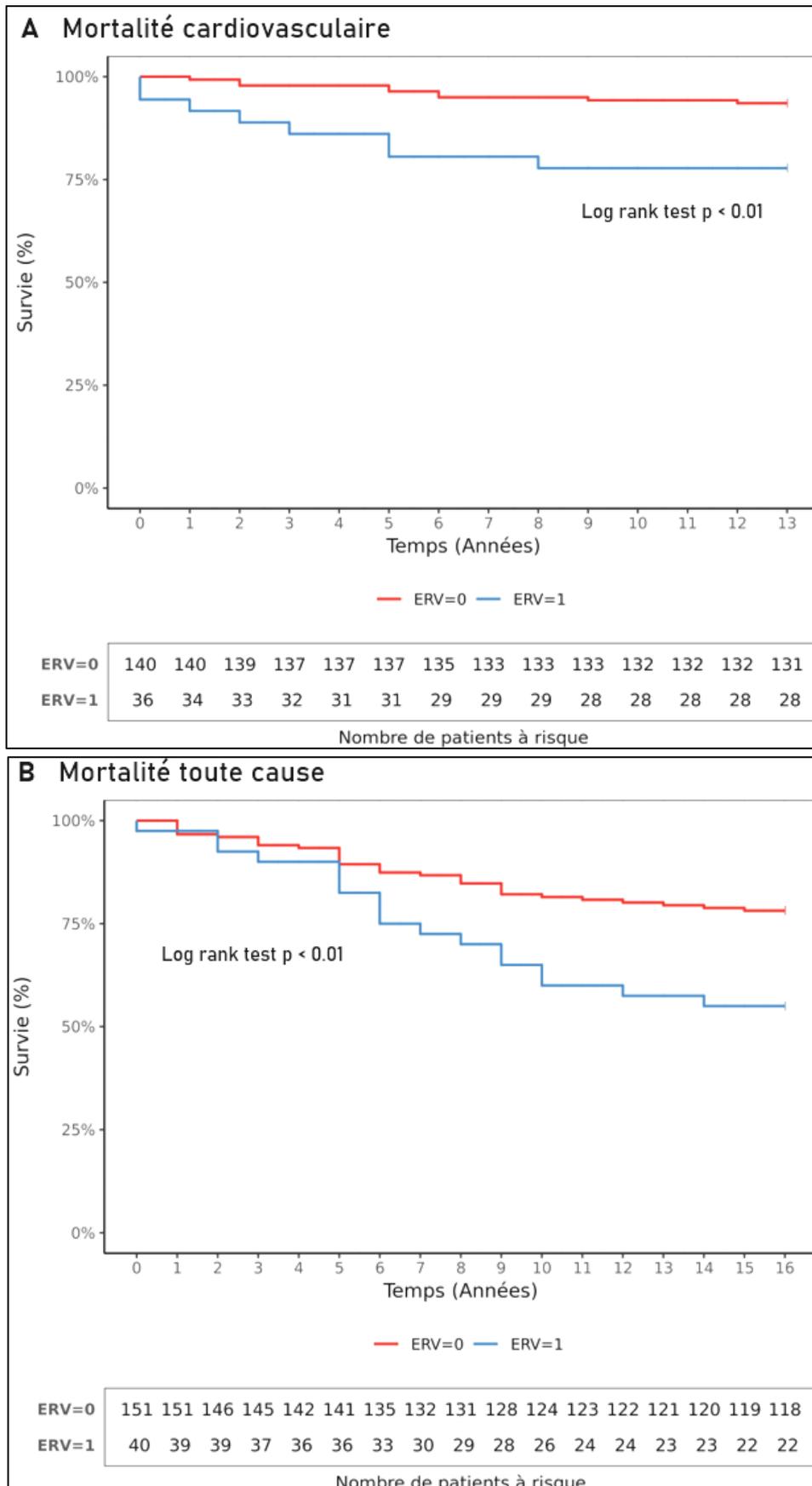
C. Mortalité

L'incidence de mortalité cardiovasculaire des patients implantés en prévention primaire d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque dans un contexte de cardiomyopathie dilatée primitive est de 9.6% (n=17/192) pour un suivi médian de 7.6 années. L'incidence est de 6.8% à 5 ans et 9.1% à 10 ans. L'étiologie rythmique est retrouvée chez 30% des patients (n=5/17).

L'incidence de mortalité globale est de 27% (n=52/192) pour un suivi médian de 7.6 années. Cette incidence est estimée à 12% à 5 ans et à 23% à 10 ans. Parmi les patients décédés, l'étiologie était manquante pour 16 d'entre eux (31%).

La survenue d'un événement rythmique ventriculaire est associée à une forte majoration du risque de mortalité cardiovasculaire, (HR 3.86, [IC 95% 1.49; 9.96], p = 0.005 ; log rank test p < 0.01) (Figure 2A). Le risque de mortalité toute cause est 2 fois plus élevé chez les patients ayant présenté un ERV (HR 2.32, [IC 95% 1.31; 4.11], p = 0.004 ; log rank test p < 0.01) (Figure 2B).

Figure 2 : Courbes Kaplan-Meier de mortalité cardiovasculaire (A) et mortalité toute cause (B) en fonction de la survenue d'événement rythmique ventriculaire (ERV)



III. Réponse à la resynchronisation cardiaque

A. Caractéristiques des patients avant la resynchronisation cardiaque

Le taux de réponse à la resynchronisation cardiaque, définie par une augmentation de FEVG de plus de 10% en valeur absolue et une FEVG \geq 35%, est de 70% (134 sur 192 patients).

La prévalence de fibrillation atriale est plus élevée chez les patients non-répondeurs à la resynchronisation cardiaque (14% vs 9.7%, $p = 0.005$).

Les traitements cardioprotecteurs utilisés dans l'insuffisance cardiaque sont similaires entre les deux groupes. L'activation neurohormonale, mise en évidence par le dosage du BNP, est significativement plus élevée avant l'implantation chez les patients non-répondeurs à la CRT (386 [148 ; 755] ng/L vs 182 [91 ; 358] ng/L, $p = 0.01$).

Concernant les données échocardiographiques, la FEVG pré-resynchronisation n'est pas significativement différente ($p=0.32$) entre dans les deux groupes. Toutefois, les patients non-répondeurs à la CRT présentent un VTDVG moyen plus élevé (282 ± 90 mL vs 237 ± 73 mL, $p = 0.04$), une surface de l'oreillette gauche moyenne plus élevée (33.3 ± 14 cm² vs 26.2 ± 6.5 cm², $p = 0.02$) et une tendance non significative à la présence d'une dysfonction ventriculaire droite associée (37% vs 23%, $p = 0.07$).

Parmi les patients ayant bénéficié d'une IRM cardiaque avant l'implantation, les patients non-répondeurs présentent plus fréquemment une fibrose myocardique (60% vs 20%, $p < 0.001$) (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques pré-implantatoires des patients en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque (n=192)

	Répondeurs (n=134)	Non répondeurs (n=58)	p
Données cliniques			
Age (années)	60.3 ±11	61.7 ±10	0.41
Sexe féminin (n)	46 (34.3%)	16 (28%)	0.36
Obésité (IMC ≥ 30kg/m ²) (n)	50 (37.3%)	25 (43.1%)	0.45
HTA (n)	51 (38%)	21 (36%)	0.81
Diabète (n)	44 (33%)	12 (21%)	0.09
SAS (n)	13 (9.7%)	8 (14%)	0.40
FA (n)	31 (23%)	25 (43%)	0.005
Paroxystique	14/31(45%)	10/25 (40%)	
Persistante	12/31 (39%)	9/25 (36%)	
Permanente	5/31 (16%)	6/25 (24%)	
Traitements			
IEC/ARAI (n)	118 (88%)	53 (91%)	0.50
Bétabloquants (n)	119 (89%)	56 (97%)	0.08
Anti-aldostérones (n)	72 (54%)	33 (57%)	0.69
ECG			
Largeur QRS (ms)	164 ±17	167±25	0.43
BBG (n)	127 (98%)	52 (89.6%)	0.06
Biologie			
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	81.4 ±33	75.8 ±38	0.37
BNP (ng/L)	182 [91 ; 358]	386 [148 ; 755]	0.01
Echocardiographie			
FEVG (%)	25.4 ±5.9	24.3 ±7.6	0.32
VTDVG (mL)	237 ±73	282 ±90	0.04
Surface OG (cm ²)	26.2 ±6.5	33.3 ±14	0.02
Dysfonction VD (n)	24/105 (23%)	18/49 (37%)	0.07
IRM myocardique			
Fibrose (n)	12/60 (20%)	15/25 (60%)	< 0.001

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

ARAI : antagonistes récepteurs angiotensine II, BNP : brain natriuretic peptid, BBG : bloc de branche gauche, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : hypertension artérielle, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

B. Caractéristiques des patients après la resynchronisation cardiaque

Les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque présentent intrinsèquement une amélioration des paramètres échocardiographiques avec une FEVG plus élevée (47.7 ±7.6 % vs 26.6 ±6.3 %, p < 0.001), une diminution du VTDVG (152 ±60 mL vs 250 ±88 mL, p < 0.001), une surface de l'OG moins élevée (23.5 ±7 cm² vs 30.6 ±8 cm², p < 0.001) et moins de dysfonction ventriculaire droite associée (10% vs 35%, p < 0.001) comparé aux

patients non-répondeurs. Ils présentent également une amélioration fonctionnelle de la dyspnée ($p < 0.001$). De plus, les QRS post-resynchronisation sont affinés chez les patients répondeurs (119 ± 20 ms vs 136 ± 22 ms, $p < 0.001$) (Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques post-implantation (6-12 mois) des patients en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque

	Répondeurs (n=134)	Non répondeurs (n=58)	p
Données cliniques			
Stade NYHA (n)			
I	51 (38%)	6 (10%)	< 0.001
II	81 (60%)	44 (76%)	
III	2 (1.5%)	8 (14%)	
IV	0 (0%)	0 (0%)	
ECG			
Largeur QRS (ms)	119 ± 20	136 ± 22	< 0.001
Stimulation biventriculaire (%)	100 [99 ; 100]	100 [97.5 ; 100]	0.10
Echographie			
FEVG (%)	47.7 ± 7.6	26.6 ± 6.3	< 0.001
VTDVG (mL)	152 ± 60	250 ± 88	< 0.001
Surface OG (cm ²)	23.5 ± 7	30.6 ± 8	< 0.001
Dysfonction VD (n)	12/120 (10%)	18/51 (35%)	< 0.001

Variables continues exprimées en moyenne \pm écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité $p < 0.05$ en analyse univariée.

ERV : événement rythmique ventriculaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

C. Risque rythmique et mortalité en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque

La réponse à la resynchronisation cardiaque est associée à une diminution du risque de survenue d'événement rythmique ventriculaire d'environ 70% (HR 0.29, [IC 95% 0,16 ; 0,54], $p < 0.001$; log rank test $p < 0.001$) (Figure 3A).

La réponse à la resynchronisation cardiaque est également associée à une diminution de 79% du risque de décès cardiovasculaire (HR 0.21 [IC 95% 0,07 ; 0,57], $p = 0.002$, log rank test $p < 0.001$) (Figure 3B) et à une diminution 62% du risque de décès toute cause (HR 0.38 [IC 95% 0,22 ; 0,65], $p < 0.001$; log rank test $p < 0.001$) (Figures 3C).

Enfin, les patients répondeurs à la CRT présentent une diminution du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque durant le suivi (13% vs 43%, $p < 0.001$) (Tableau 8).

Figure 3 : Courbes Kaplan-Meier de survie sans événement rythmique ventriculaire (A), mortalité cardiovasculaire (B) et mortalité globale (C) en fonction de la réponse (R) ou non (NR) à la resynchronisation cardiaque

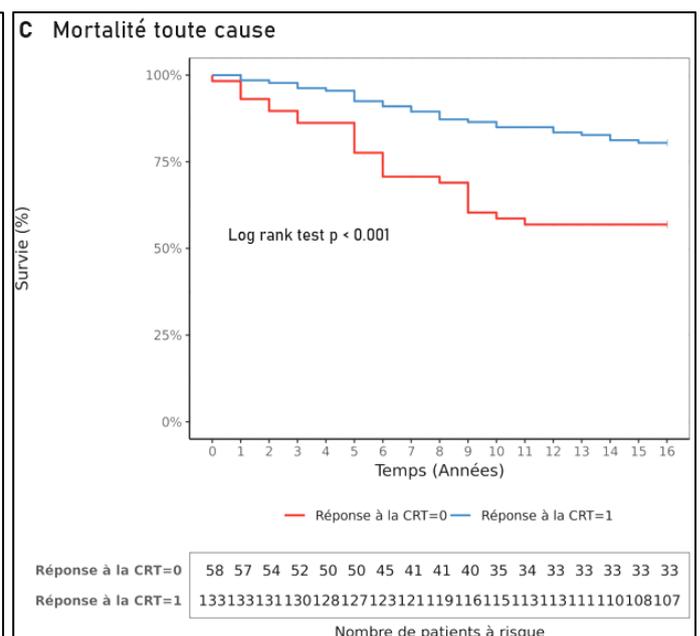
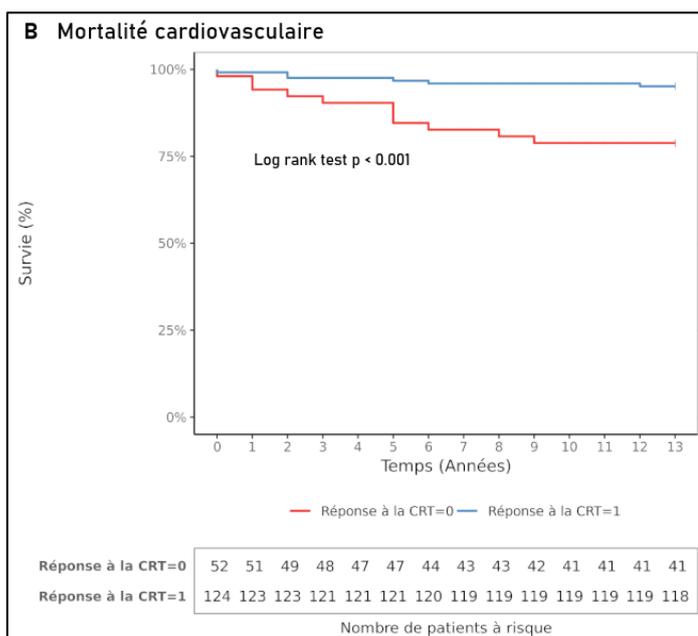
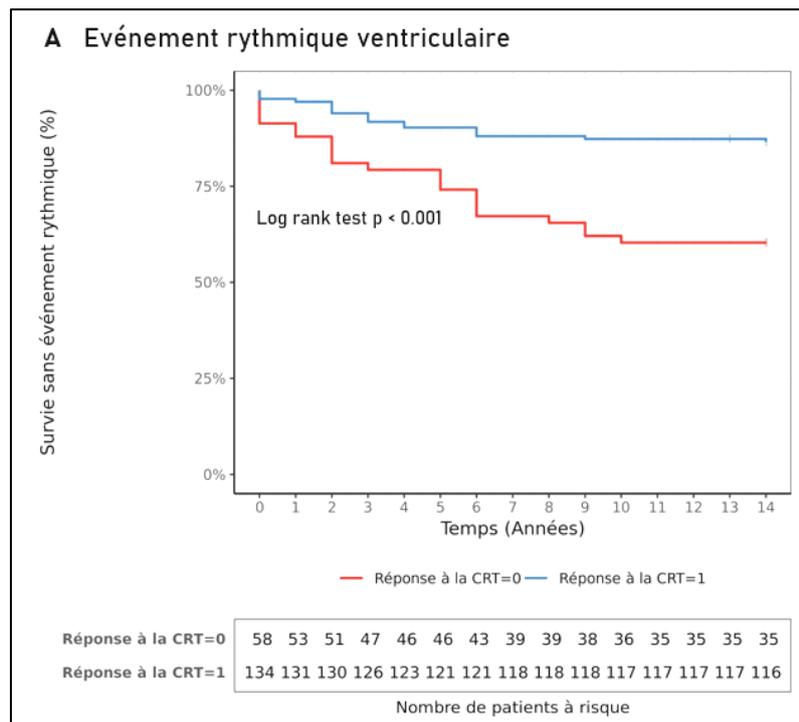


Tableau 8 : Suivi en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque

Suivi	Répondeurs (n=134)	Non répondeurs (n=58)	p
Décompensation cardiaque (n)	17 (13%)	25 (43%)	< 0.001
ERV (n)	18 (13%)	23 (40%)	< 0.001
Décès cardiovasculaire (n)*	6/124 (4.1%)	11/52 (21%)	< 0.001
Décès toute cause (n)	27 (20%)	25 (43%)	0.001

Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

* : absence de données sur cause du décès pour 16 patients

La sous-analyse des patients répondeurs ayant présenté un événement rythmique ventriculaire retrouve une tendance à un âge plus avancé (64 ± 8.2 ans vs 59.7 ± 11.5 ans, $p = 0.06$), une prévalence plus élevée de syndrome d'apnées du sommeil (28% vs 7%, $p = 0.02$), une tendance à présenter des QRS post-CRT plus larges (128 ± 20 ms vs 117 ± 19 ms, $p = 0.06$) et une FEVG post-CRT plus basse (42.6 ± 5.5 % vs 48.5 ± 7.6 %, $p < 0.001$). Dans ce groupe de patients, le taux de mortalité globale est plus élevé (39% vs 17%, $p = 0.05$) sans pour autant qu'il n'y ait de différence significative sur la mortalité cardiovasculaire (Annexe 1b).

D. Patients super-répondeurs à la resynchronisation cardiaque

Parmi les patients implantés d'un défibrillateur avec CRT en prévention primaire d'une CMD-NI, 35% (n=68/192) vont présenter une super-réponse à la CRT, ce qui représente approximativement la moitié des patients répondeurs (n=68/134).

Les patients super-répondeurs présentent significativement moins de syndrome d'apnées du sommeil que les patients répondeurs partiels (4.4% vs 15%, $p = 0.04$). Aucune autre caractéristique avant l'implantation n'était associée à une super-réponse (Tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques pré-implantatoires des patients super-répondeurs et partiellement répondeurs à la resynchronisation cardiaque

	Super-répondeurs (n=68)	Répondeurs partiels (n=66)	p
Données cliniques			
Age (années)	59.2 ±11	61.4 ±11	0.26
Sexe féminin (n)	27 (40%)	19 (29%)	0.18
IMC (kg/m ²)	26 (38%)	24 (36%)	0.82
HTA (n)	31 (46%)	20 (30%)	0.068
Diabète (n)	25 (37%)	19 (29%)	0.33
SAS (n)	3 (4.4%)	10 (15%)	0.04
FA – (n)	18 (26 %)	13 (20%)	0.35
Traitements			
IEC/ARAII (n)	59 (87%)	89 (89%)	0.64
Bétabloquants (n)	60 (88%)	59 (89%)	0.52
Anti-aldostérones (n)	35 (51%)	37 (56%)	0.59
ECCG			
Largeur QRS (ms)	166 ±16	162 ±19	0.28
BBG (n)	66 (97%)	65 (97%)	1.00
Biologie			
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	82.7 ±32	80.1 ±35	0.69
BNP (ng/L)	175 [86 ; 300]	197 [93.5 ; 552]	0.17
Echocardiographie			
FEVG (%)	25.9 ±6.3	24.8 ±5.4	0.28
VTDVG (mL)	233 ±78	241 ±69	0.65
Surface OG (cm ²)	25.1 ±5.6	27.2 ±7.2	0.17
Dysfonction VD (n)	12/54 (22%)	12/51 (24%)	0.87
IRM myocardique			
Fibrose (n)	5/33 (15%)	7/27 (26%)	0.30

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, BBG : bloc de branche gauche, BNP : brain natriuretic peptid, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

L'incidence d'évènement rythmique ventriculaire chez les patients super-répondeurs est de 4.4% (3 sur 68 patients). L'incidence d'évènement rythmique ventriculaire chez les patients répondeurs partiels à la CRT est de 23%.

La super-réponse à la resynchronisation cardiaque est associée à une diminution de 82% du risque d'évènement rythmique ventriculaire (HR 0.18, [IC 95% 0,05 ; 0,62], p = 0.006 ; log rank test p < 0.01) (Figure 4A), sans pour autant qu'une différence significative sur le risque de décès cardiovasculaire (HR 0.44 [IC 95% 0,08 ; 2.43], p = 0.34 ; log rank test p = 0.34) ou de mortalité toute cause (HR 0.64 [IC 95% 0,31 ; 1.34], p = 0.24 ; log rank test

p = 0.23) ne soit mise en évidence (Figures 4B et 4C).

Figure 4 : Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement rythmique ventriculaire (A), mortalité cardiovasculaire (B), mortalité toute cause (C), chez les patients super-répondeurs (SR) et répondeurs partiels (R) à la resynchronisation cardiaque

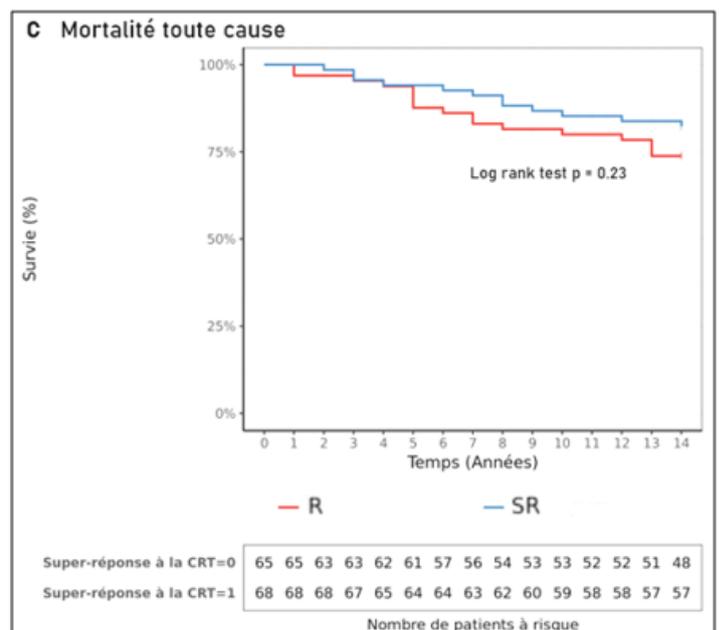
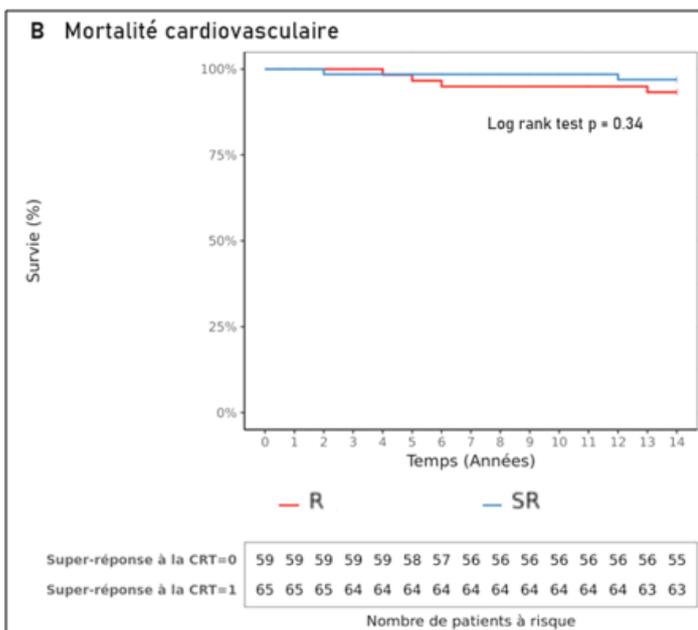
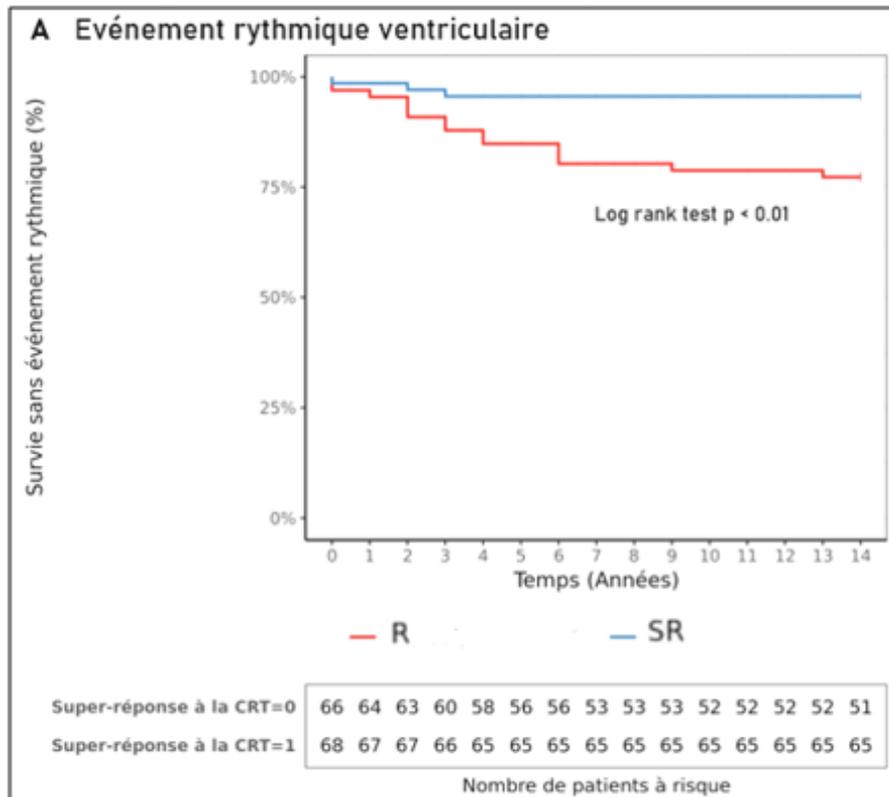


Tableau 10 : Suivi des patients super-répondeurs et partiellement répondeurs à la resynchronisation cardiaque (n=134)

Suivi	Super-répondeurs (n=68)	Répondeurs partiels (n=66)	p
Décompensation cardiaque (n)	9 (13%)	8 (12%)	0.85
ERV (n)	3 (4.4%)	15 (23%)	< 0.01
Décès cardiovasculaire (n)*	2/65 (3.1%)	4/59 (6.7%)	0.42
Décès toute cause (n)	12 (17.6%)	17 (26%)	0.25

Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

* : absence de données sur cause du décès pour 10 patients

E. Incidences annuelles

Figure 5 : Risque rythmique ventriculaire en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque (n=192)

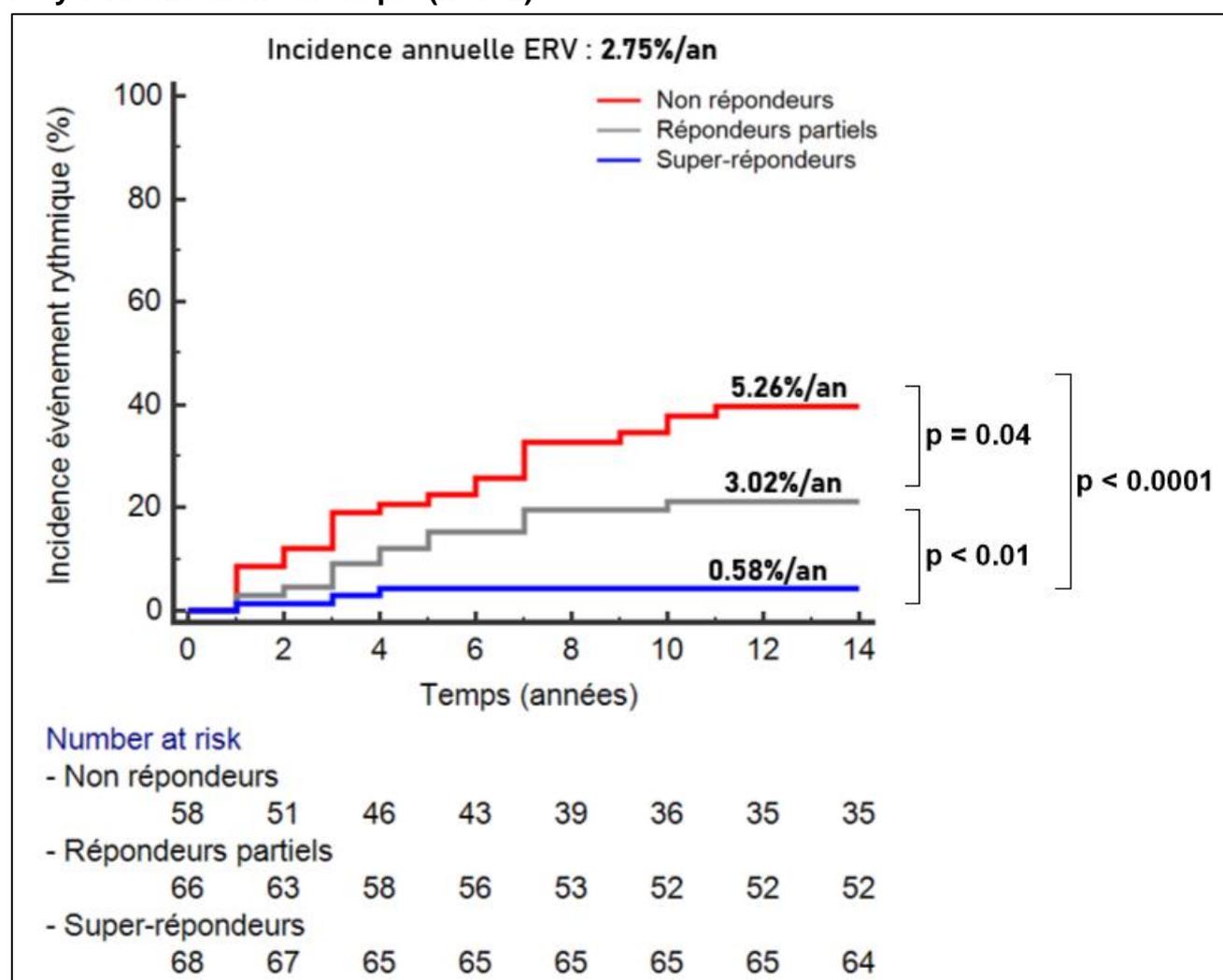
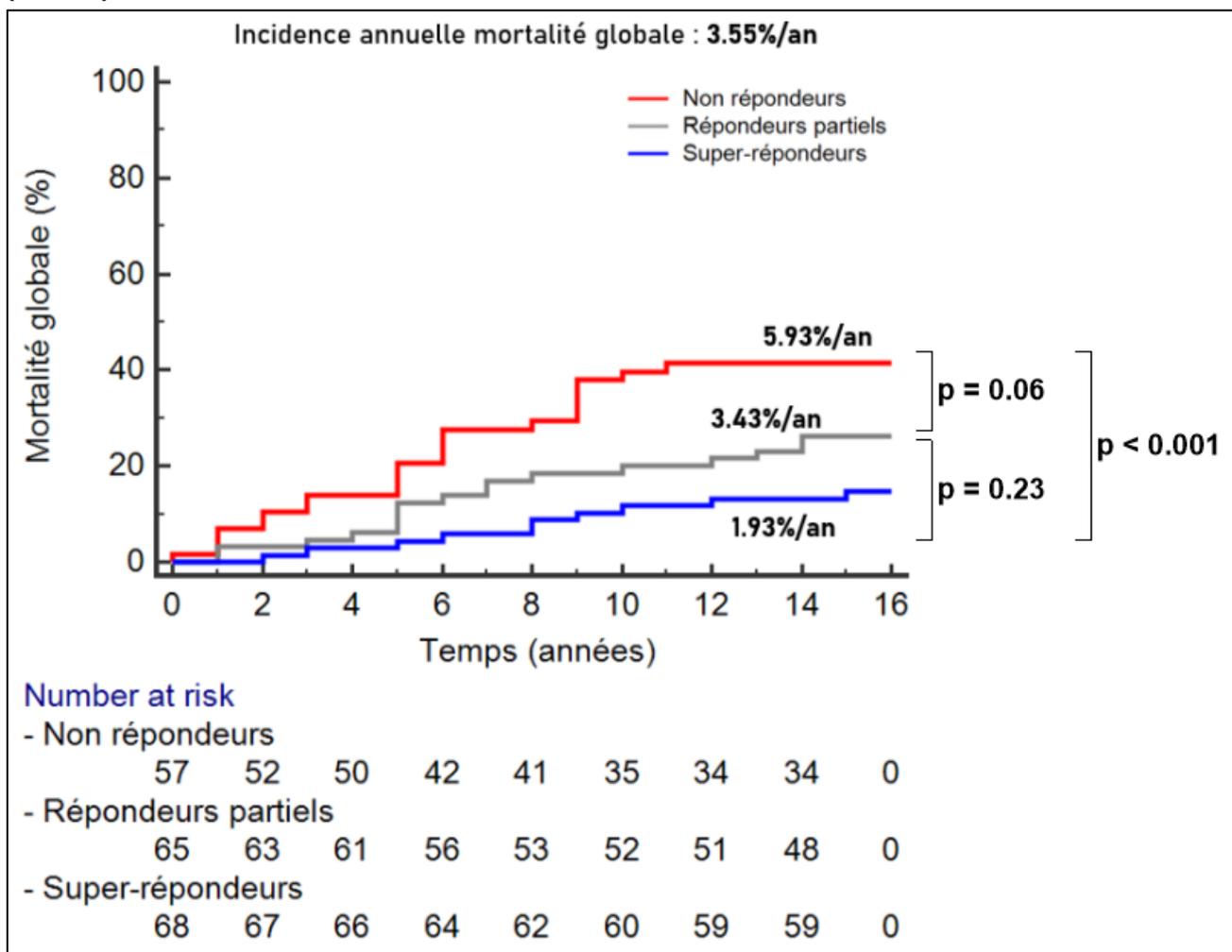


Figure 6 : Mortalité globale en fonction de la réponse à la resynchronisation cardiaque (n=192)



IV. Patients répondeurs avec changement de boîtier

A. Caractéristiques des patients avant la resynchronisation cardiaque

Parmi les 192 patients présentant une cardiomyopathie dilatée non ischémique implantés d'un défibrillateur avec CRT en prévention primaire, 79 sont répondeurs et ont eu au moins un changement de boîtier. Le délai médian du 1^{er} changement de boîtier est de 6 années [IQR 5.18 ; 7] et la durée médiane de suivi après changement de boîtier de 4.1 années [IQR 1.46 ; 6.35].

Les patients répondeurs ayant eu un changement de boîtier présentent un âge moyen

de 58.8 ±11 ans, un tiers sont de femmes, une grande majorité présentent une dyspnée de stade NYHA 2 de la dyspnée (71%) et le taux de fibrillation atriale est de 20%. La plupart des patients sont traités par IEC/ARA II (91%) et par bêtabloquants (86%), et un peu plus de la moitié est traitée par anti-aldostérones (57%).

La largeur moyenne des QRS est de 166ms avec une très grande majorité de BBG (93.6%). La FEVG moyenne est de 25.1 ±6.2 % et 18% des patients présentent une dysfonction ventriculaire droite associée. Parmi les patients ayant eu une IRM cardiaque, 17.6% des patients présentent des signes de fibrose (Tableau 11).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients ayant eu un changement de boîtier (n=79)

Données cliniques	
Age (années)	58.8 ±11
Sexe féminin (n)	27 (34%)
IMC (kg/m ²)	29.2 ±6.6
HTA (n)	32 (40.5%)
Diabète (n)	29 (37%)
SAS (n)	8 (10%)
FA – (n)	16 (20.2%)
Paroxystique	9 (56%)
Persistante	4 (25%)
Permanente	3 (19%)
Stade NYHA (n)	
I	4 (5%)
II	56 (71%)
III	18 (23%)
IV	1 (1%)
Traitements	
IEC/ARAII (n)	72 (91.1%)
Bêtabloquants (n)	68 (86%)
Anti-aldostérones (n)	45 (57%)
ECG	
Largeur QRS (ms)	166 ±17
BBG (n)	73 (93.6%)
Biologie	
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	79.3 ±35
BNP (ng/L)	146 [69.2 ; 289]
Echocardiographie	
FEVG (%)	25.1 ±6.2
VTDVG (mL)	225 ±57
Surface OG (cm ²)	25.2 ±5.3
Dysfonction VD (n)	12/67 (18%)
IRM myocardique	
Fibrose (n)	6/34 (17.6%)

Variables continues exprimées en moyenne \pm écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%).

ARA II : antagonistes récepteurs angiotensine II, BNP : brain natriuretic peptid, BBG : bloc de branche gauche, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : hypertension artérielle, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

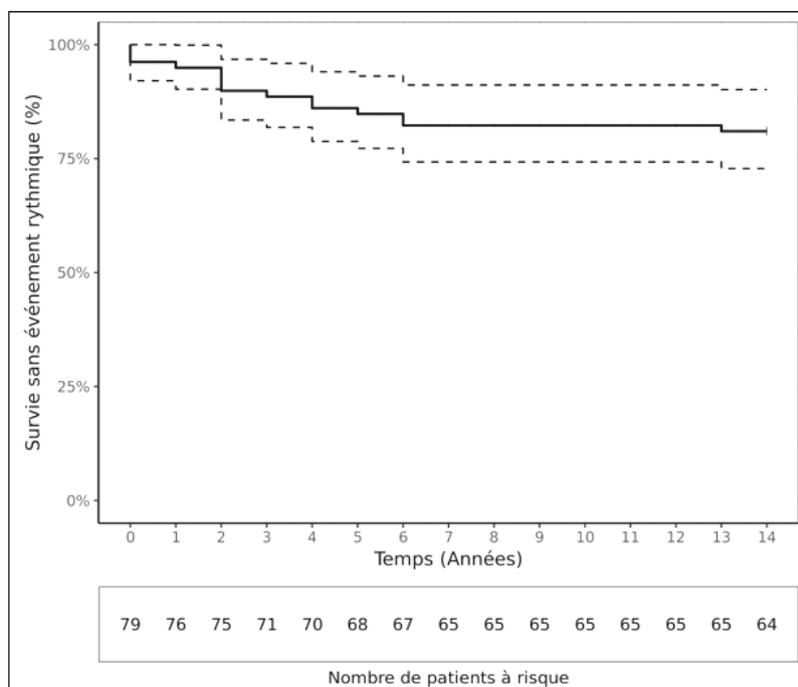
B. Risque rythmique

a) Risque rythmique ventriculaire global

Le risque rythmique ventriculaire global (indépendant de la date de survenue de l'ERV par rapport à celle du changement de boîtier) est de 19% (15 sur 79 patients), avec un délai médian de survenue du 1^{er} événement rythmique ventriculaire de 2.6 années [IQR 1.56 ; 5.75] (Figure 6).

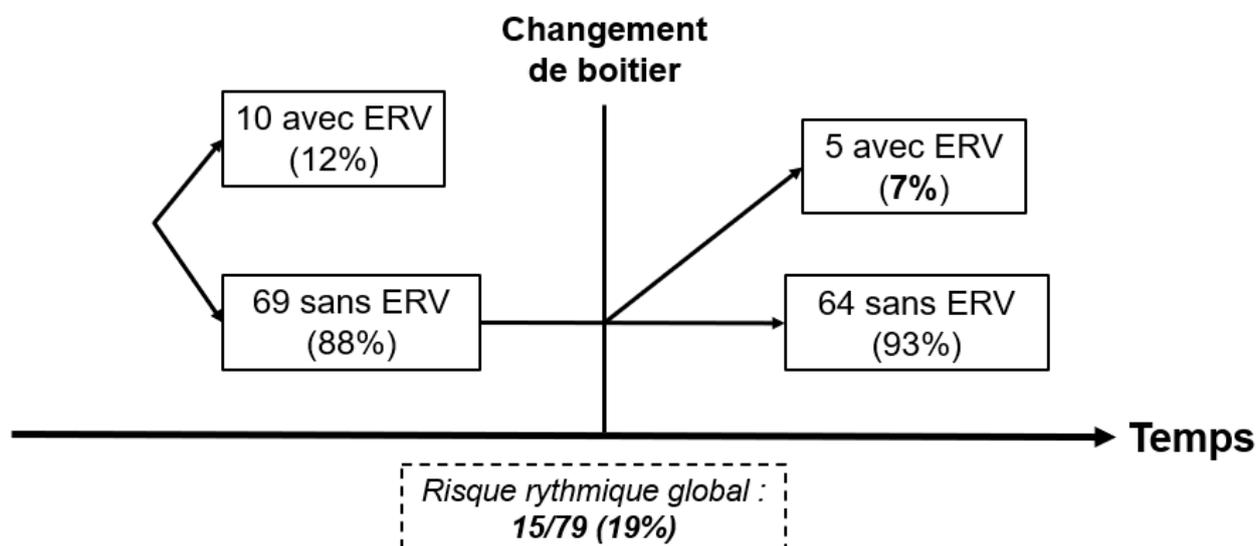
Les 15 patients ayant présenté un événement rythmique ventriculaire présentent un âge plus avancé avant l'implantation de la resynchronisation cardiaque (65.1 ± 8.4 ans vs 58.6 ± 11 ans, $p = 0.04$) (Annexe 3a), une FEVG post-resynchronisation plus basse (42.4% vs 48.6%, $p < 0.01$) et des QRS post-resynchronisation plus larges (131 ± 22 ms vs 117 ± 21 ms, $p = 0.02$) (Annexe 3b).

Figure 6 : Courbe Kaplan-Meier de survie sans événement rythmique ventriculaire chez les patients répondeurs ayant eu un changement de boîtier (n=79)



Le premier événement rythmique ventriculaire est survenu avant le changement de boîtier pour 10 patients et après le changement de boîtier pour 5 patients (Figure 7).

Figure 7 : Survenue des événements rythmiques chez les patients ayant eu un changement de boîtier (n=79)



b) Risque rythmique après le changement de boîtier

Lors du changement de boîtier, 69 patients sont restés en prévention primaire puisqu'ils n'avaient pas présenté d'événement rythmique ventriculaire (Figure 6).

Les caractéristiques au moment du changement de boîtier sont présentées dans le Tableau 12. Ces patients ont un âge moyen lors du changement de boîtier de 65.3 ± 11.7 ans avec 38% de femmes. Deux patients (2.9%) ont développé une coronaropathie significative revascularisée dans l'intervalle. La majorité des patients sont traités par IEC ou ARA II (90%) et bêtabloquants (87%), et environ la moitié est traitée par anti-aldostérones (49%).

La FEVG moyenne est de 49.9 ± 8.8 % avec un gain moyen de 25.2 ± 11 % après resynchronisation. 11% des patients présentent une dysfonction ventriculaire droite associée.

Tableau 12 : Caractéristiques lors du changement de boîtier des patients restant en prévention primaire (N=69)

	Population (n=69)	ERV après changement de boîtier (n=5)	Pas d'ERV (n=64)	p
Données cliniques				
Age au changement de boîtier (années)	65.3 ±11.7	73.8 ±8.4	64.7 ±11.7	0.07
Sexe féminin (n)	26 (38%)	1 (20%)	25 (38%)	0.65
Obésité (IMC ≥ 30kg/m ²) (n)	26 (38%)	2 (40%)	24 (37.5%)	0.91
HTA (n)	32 (46%)	3 (60%)	29 (45%)	0.66
Diabète (n)	29 (42%)	2 (40%)	27 (42%)	1.00
SAS (n)	9 (13%)	0 (0%)	9 (14%)	1.00
Coronaropathie (n)	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (3.1%)	1.00
FA (n)	21 (30.5%)	1 (20%)	20 (31%)	1.00
Stade NYHA (n)				
I	28 (40.6%)	1 (20%)	27 (42%)	0.67
II	40 (58%)	4 (80%)	36 (56%)	
III	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (2%)	
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Décompensation cardiaque post-resynchronisation (n)	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (3.1%)	1.00
Traitements				
IEC/ARA II (n)	62 (90%)	5 (100%)	57 (89%)	1.00
Bétabloquants (n)	60 (87%)	4 (80%)	56 (88%)	0.51
Anti-aldostérones (n)	34 (49%)	1 (20%)	33 (52%)	0.36
ECG				
Largeur QRS (ms)	130 ±24	144 ±29	128 ±24	0.21
Stimulation biventriculaire (%)	100 [99.2 ; 100]	100 [100 ; 100]	100 [99 ; 100]	0.24
Biologie				
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	73 [49.5 ; 92]	58 [27 ; 60]	73 [51.2 ; 92]	0.13
Echocardiographie				
FEVG (%)	49.9 ±8.8	41.4 ±12	50.5 ±8.3	0.07
Δ FEVG (%)	25.2 ±11	21 ±16	25.5 ±11	0.84
VTDVG (mL)	128 [106 ; 154]	186 [148 ; 225]	128 [104 ; 151]	0.53
Surface OG (cm ²)	24.8 ±8.2	22.5 ±0.7	25 ±8.5	1.00
Dysfonction VD (n)	7/64 (11%)	0/5 (0%)	7/59 (11.8%)	1.00
Super-réponse à la resynchronisation cardiaque (n)	45 (65%)	1 (20%)	44 (69%)	0.04
IRM myocardique				
Fibrose (n)	5/32 (15.6%)	0/3 (0%)	5/29 (17%)	1.00

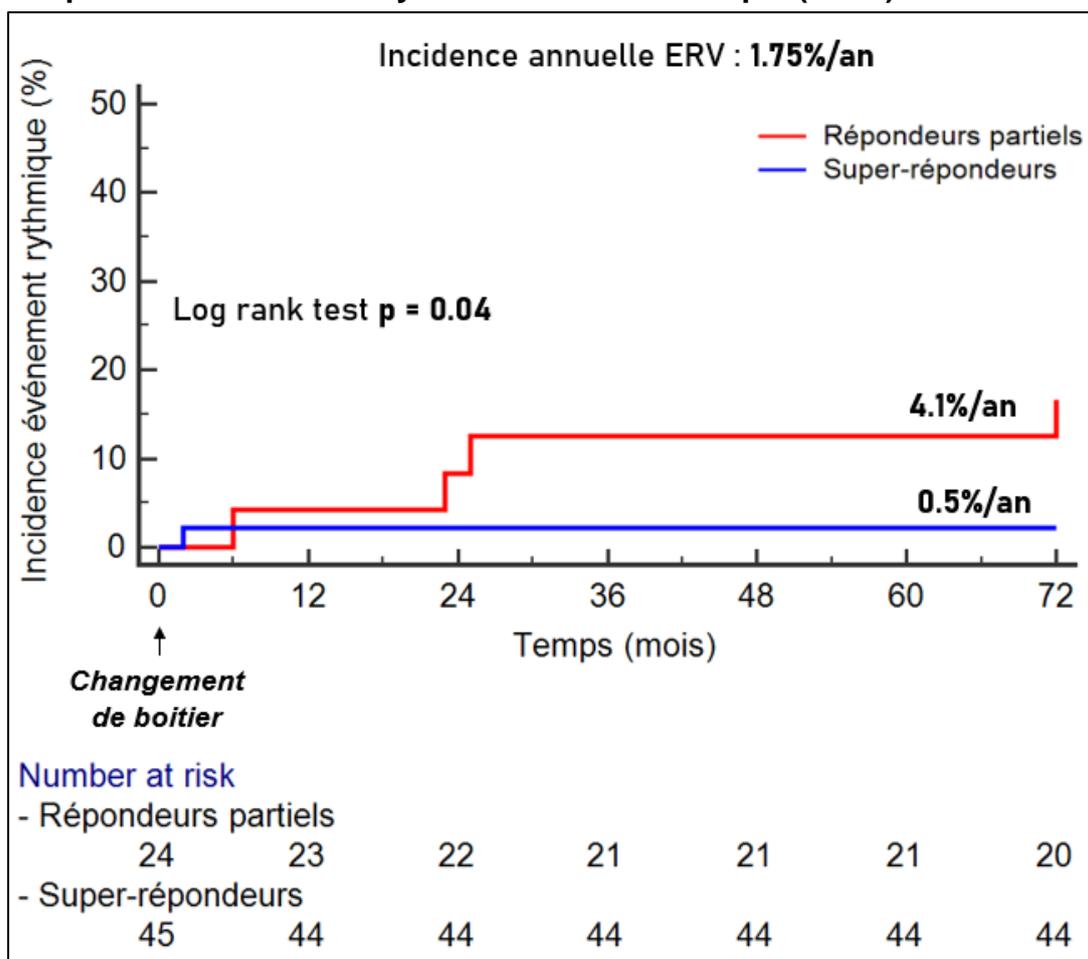
Variables continues exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05, en analyse univariée.

ARA II : antagonistes récepteurs angiotensine II, BBG : bloc de branche gauche, ERV : événement rythmique ventriculaire, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : hypertension artérielle, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Durant un suivi médian de 4 années [IQR 1.12 ; 6.3] après le changement de boîtier, 5 patients ont présenté un événement rythmique ventriculaire (7%, soit un risque annuel médian de 1.75% par an) (Figure 8).

Parmi ces 5 patients, on retrouve une incidence d'événement rythmique ventriculaire chez les répondeurs partiels de 16.7% soit un risque annuel médian de 4.1% par an et chez les super-répondeurs de 2.2% soit un risque annuel médian de 0.5% par an (Figure 8). Les patients super-répondeurs considérés en prévention primaire au changement de boîtier présentaient moins d'événements rythmiques ventriculaires de façon significative (log rank test $p = 0.04$).

Figure 8 : Courbe Kaplan-Meier de survie sans événement rythmique ventriculaire chez les patients en prévention primaire lors du changement de boîtier en fonction de la super-réponse ou non à la resynchronisation cardiaque (N=69)



Malgré un faible nombre d'événements, certaines caractéristiques potentiellement prédictives d'événement rythmique ventriculaire après changement de boîtier peuvent être suggérées en analyse univariée : une tendance non significative à un âge plus élevé (73.8 ± 8.4 ans vs 64.7 ± 11.7 ans, $p = 0.07$) et une tendance non significative à une FEVG plus altérée (41.4 % vs 50.5 %, $p = 0.07$) (Tableau 12).

Parmi les 5 patients ayant présenté un EVR après le changement de boîtier de défibrillateur, 2 patients ont présentés une FV d'emblée traitée par choc électrique interne, 2 patients ont présentés une TV en zone de TV lente traitées par ATP uniquement, et 1 patient a présenté une TV en zone de TV lente traitée par ATP avec un CEI (tableau 5).

Le seul patient super-répondeur (parmi les 5 patients ayant présenté un ERV après le changement de boîtier) a présenté une TV lente traité par ATP seul.

Tableau 5 : Thérapies délivrées par le défibrillateur lors du 1^{er} événement rythmique ventriculaire après changement de boîtier (n=5)

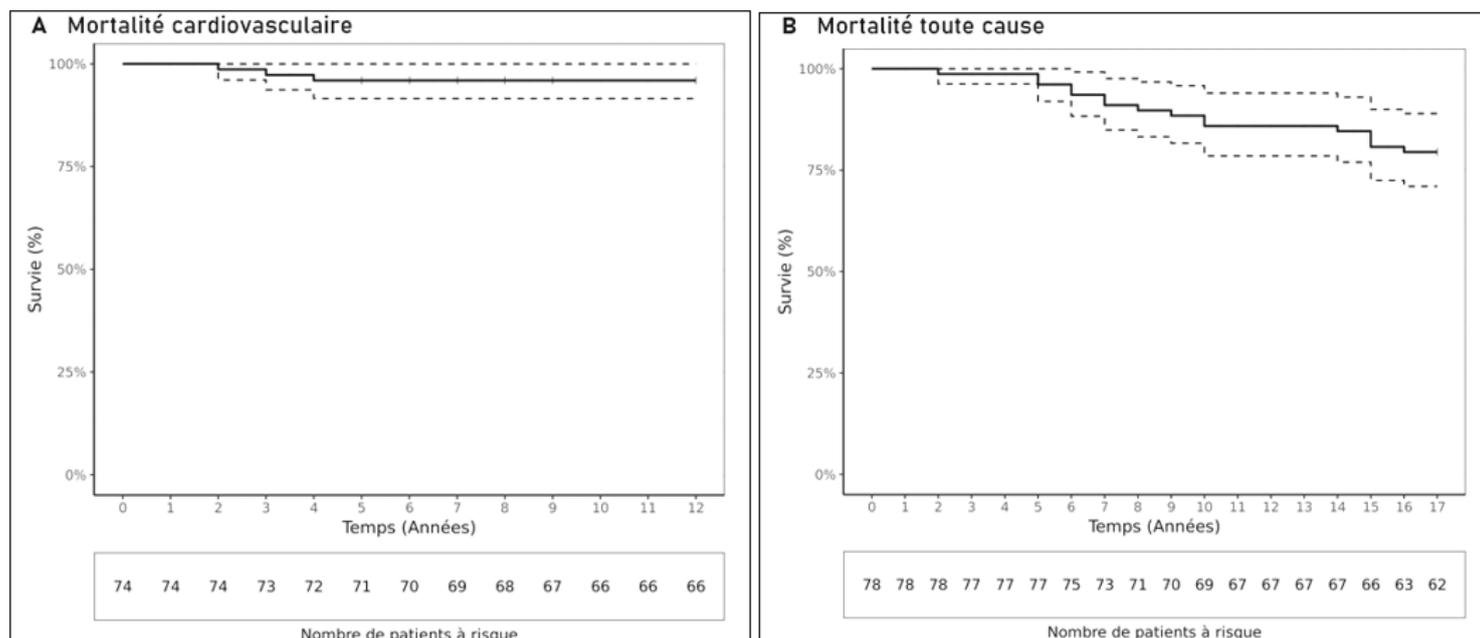
Zone TV	Nombre	Thérapie	n (%)
1	3 (60%)	ATP seul	2 (67%)
		ATP + CEI	1 (33%)
2	0	ATP	0 (0%)
		ATP + CEI	0 (0%)
3	2 (40%)	ATP + CEI	0 (0%)
		CEI d'emblée	2 (100%)

ATP : anti-tachycardia pacing, CEI ; choc électrique interne, TV : tachycardie ventriculaire

C. Mortalité

Parmi les 79 patients, le taux de mortalité cardiovasculaire est de 4% à 5 ans (3 sur 74 patients). Cinq patients n'ont pas pu être analysés pour cause de données manquantes sur l'étiologie du décès (Figure 9A). La mortalité toute cause est de 21.5% pour un suivi médian de 7.6 années, soit 2.82% par an (3.8% à 5 ans et 14.1% à 10 ans) (Figure 9B).

Figure 9 : Courbes Kaplan-Meier de mortalité cardiovasculaire (A) et de mortalité toute cause (B) chez les patients répondeurs ayant eu un changement de boîtier (n=79)



On observe un taux de mortalité toute cause plus élevé (47% vs 16%, $p = 0.01$) et une tendance à un taux de mortalité cardiovasculaire plus élevé (15% vs 1.6%, $p = 0.08$) dans le groupe de patients ayant présenté un événement rythmique ventriculaire pendant le suivi (Annexe 3b).

Parmi les 69 patients en prévention primaire au changement de boîtier, le taux de mortalité globale dans le groupe ayant présenté un événement rythmique ventriculaire après un changement de boîtier est significativement plus élevé (80% vs 14.5%, $p = 0.004$).

DISCUSSION

Notre étude retrouve une incidence d'événement rythmique ventriculaire de 21% pour un suivi médian de 7.6 ans (soit 2.76% par an) chez les patients implantés d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique. Les différents facteurs prédictifs de la survenue d'ERV sont l'âge, le syndrome d'apnées du sommeil et la non-réponse à la resynchronisation cardiaque. La survenue d'événement rythmique ventriculaire est également associée à une augmentation des mortalités cardiovasculaire et toute cause.

L'incidence des ERV après changement de boîtier chez les patients répondeurs à la CRT et restés en prévention primaire jusqu'à la réalisation de ce dernier est de 7% pour un suivi médian de 4.1 ans (soit 1.75% par an). Cet événement rythmique ventriculaire survenant après le changement de boîtier peut être une fibrillation ventriculaire d'emblée. La super-réponse à la resynchronisation cardiaque semble être associée à une diminution du risque rythmique ventriculaire.

Les données ont été recueillies de façon rétrospective et certaines peuvent être discutées, notamment le diagnostic de bloc de branche gauche qui a été retenu dans cette étude à partir des courriers d'hospitalisations sans avoir confirmé le diagnostic par la lecture de l'ECG. Toutefois, la quasi-exclusivité de blocs de branche gauche dans notre étude est cohérent avec les bonnes pratiques actuelles. De plus, le diagnostic de dysfonction ventriculaire droite peut également être discuté devant la difficulté qui persiste à caractériser précisément la fonction ventriculaire droite, notamment en échocardiographie. Dans notre étude, les modalités de diagnostic de dysfonction ventriculaire droite étaient hétérogènes avec une grande majorité d'échographies cardiaques, avec parfois uniquement la mention

« dysfonction ventriculaire droite » sans avoir accès aux paramètres de fonctions systoliques longitudinale ou encore moins radiale ; et certaines FEVD isotopiques ou en IRM.

La période d'implantations et d'inclusions des patients dans cette étude comprend peu d'utilisation du Sacubitril/Valsartan et encore moins des inhibiteurs du SGLT2, qui s'avèrent être désormais des classes thérapeutiques améliorant le pronostic, l'évolutivité de la cardiopathie et notamment le risque rythmique. On peut mettre en lumière que dans cette population, les traitements par IEC/ARAII et bêtabloquants étaient optimisés et qu'il existe encore une marge d'optimisation du traitement par anti-aldostérone mais dont le taux de prescription est comparable aux autres grandes études (55% dans notre étude et 58% dans l'étude DANISH) (42). Cette donnée semble être en partie liée aux anciennes recommandations européennes de 2016 mettant les anti-aldostérones en deuxième ligne après les IEC et bêtabloquants, mais qui sont désormais recommandées en 1^{ère} intention.

Le recueil du critère de jugement principal (événements rythmique ventriculaires) s'avère fiable et exhaustif puisque les patients étaient appareillés d'un défibrillateur implantable. Ce dernier a été interrogé lors des consultations rythmologiques de suivi (dédiées et au minimum annuelles) et une surveillance continue était réalisée via la télécardiologie.

Les critères de réponse à la resynchronisation cardiaque ne sont pas consensuels à ce jour et peuvent être morphologiques (FEVG, VTSVG, VTDVG), cliniques (stade NYHA, décompensations cardiaques) ou combinées selon les études (55). L'utilisation de critères échographiques 6-12 mois après implantation de la resynchronisation cardiaque reste la méthode la plus largement utilisée. La plupart des études utilisent une diminution de 10% ou 15% du VTSVG, ou une augmentation de la FEVG de 5% ou de 10%, ou encore un niveau de FEVG \geq 35% (55). Nous avons choisi d'utiliser un critère échographique composite avec

une FEVG minimale de 35% et une augmentation de la FEVG $\geq 10\%$ en valeur absolue pour plusieurs raisons : la réalisation non systématique du VTSVG dans le suivi des patients, la volonté d'avoir un critère restrictif avec le seuil de 10% et considérer une FEVG supérieure au seuil standard du risque rythmique de 35%.

Les critères de super-réponse ne sont pas consensuels mais la plupart des études retiennent une amélioration de la FEVG $\geq 50\%$ (55).

Il existe très peu d'études évaluant le risque rythmique ventriculaire et le pronostic à long terme uniquement des cardiomyopathies dilatées d'étiologie non ischémique et toutes appareillées d'un défibrillateur en prévention primaire avec resynchronisation cardiaque.

Une analyse complémentaire de l'étude DANISH à long terme a inclus 1116 cardiopathies non ischémiques dont 322 avec défibrillateur implantable implantés en prévention primaire et resynchronisation cardiaque. Elle a suivi ces patients sur une durée médiane de suivi de 9.5 ans mais n'a pas analysé de façon spécifique l'incidence d'événement rythmique ventriculaire. Elle met en évidence un taux de mortalité toute cause de 37% (contre 27% dans notre étude) et cardiovasculaire de 26% (contre 9.6% dans notre étude). Cette différence sur les taux de mortalité peut être en partie liée au fait que tous les patients n'étaient pas appareillés d'une resynchronisation cardiaque (45).

D'autres études d'évaluation du risque rythmique à long terme ont été publiées mais incluant en partie des cardiopathies ischémiques ou n'incluaient pas systématiquement de resynchronisations cardiaques. Parmi une population de patients appareillés d'un défibrillateur en prévention primaire avec resynchronisation cardiaque, Ghani et al. ont étudié leur risque rythmique à long terme. Ils ont inclus sur 347 patients, 49% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques suivis sur une durée médiane de suivi de 5.3 ans. (56). L'incidence d'événement rythmique ventriculaire était de 13% (2.45% par an) dans la population totale,

de 21% chez les non répondeurs, de 10% chez les répondeurs partiels et de 0% chez les super-répondeurs. Ces taux sont légèrement inférieurs à ceux de notre travail mais cette étude présentait un biais de sélection, car elle excluait les patients décédés avant l'évaluation échographique (20% des patients) réalisée en moyenne à 2.8 ans après implantation, suggérant une analyse finale excluant des patients à mauvais pronostic, pouvant expliquer un taux d'événements rythmiques plus faible.

Les études n'ayant pas inclus uniquement des resynchronisations cardiaques observent des incidences d'événements rythmiques plus élevées que dans notre étude. Grimm et al. ont publié en 2013 une étude rétrospective incluant 123 cardiomyopathies dilatées non ischémiques appareillées d'un défibrillateur en prévention primaire mais avec seulement 30% de resynchronisation cardiaque. L'incidence d'événement rythmique ventriculaire était de 36% (6% par an) (57).

Une seule étude du risque rythmique de long terme n'a inclus que des cardiomyopathies dilatées non ischémiques avec resynchronisation cardiaque comme dans notre étude. Elle a été publiée par Valzania et al. en 2022, étudiant 50 patients pendant une durée de suivi médiane de 10 ans. La réponse à la resynchronisation cardiaque a été étudiée par FEVG isotopique (réponse définie par une augmentation de FEVG $\geq 5\%$ à 3 mois). L'incidence d'événement rythmique ventriculaire était de 38% (3.8% par an), sans différence entre les patients classés comme répondeurs et non-répondeurs.

La non-réponse à la resynchronisation cardiaque est un facteur prédictif d'événement rythmique ventriculaire communément retrouvé dans la littérature (55,58).

L'âge n'est pas retrouvé comme un facteur prédictif indépendant dans les autres études, et une étude publiée par Aktas et al. en 2014 à partir des données de l'étude MADIT-CRT, suggère même une incidence d'événement rythmique réduite chez les patients les plus

âgés avec comme hypothèses exposées un remodelage myocardique moins important et une moindre sensibilité du système nerveux autonome (59). D'autres facteurs prédictifs ont été mis en évidence dans certaines études comme le sexe masculin, le stade NYHA ou encore la présence d'un non-BBG mais elles incluaient également des cardiopathies ischémiques.

Le rehaussement tardif en IRM témoignant de la présence de fibrose myocardique, est présent chez 30 à 45% des cardiomyopathies dilatées non ischémiques, et est un autre facteur prédictif d'événement rythmique ventriculaire retrouvé dans plusieurs études (60,61). Selon une méta-analyse publiée en 2017 par Di Marco et al., la présence de fibrose en IRM est associée à un risque 4 fois plus élevé d'événement rythmique ventriculaire en cas de cardiomyopathie dilatée non ischémique (62). Une étude prospective multicentrique publiée par Linhart et al. a analysé 218 patients appareillées d'une resynchronisation cardiaque et en prévention primaire, bénéficiant tous d'une IRM cardiaque. Avec une prévalence de fibrose de 45%, cette étude montre que les événements rythmiques ventriculaires étaient associées avec la présence et quantité de fibrose myocardique, et pas avec la réponse à la resynchronisation (définie par la diminution du VTSVG $\geq 15\%$ en échographie à 1 an), suggérant un potentiel prédictif plus important de la fibrose que la non-réponse à la resynchronisation (63). Notre étude retrouvait un taux comparable de fibrose myocardique (32%) mais on ne retrouve pas d'association statistiquement significative avec le risque rythmique ventriculaire, probablement à cause d'un manque de puissance au vu du nombre d'IRM réalisées dans la population d'étude. L'IRM cardiaque s'avère être désormais un examen incontournable pour la stratification du risque rythmique des cardiomyopathies dilatées pour caractériser la présence ou non de fibrose.

Le syndrome d'apnées du sommeil est associé de façon globale à la survenue d'arythmies atriales et ventriculaires par dérégulation du système nerveux autonome, hypoxémie, hypercapnie et modifications des pressions intrathoraciques (64). Plusieurs études ont montré une association significative entre le syndrome d'apnées du sommeil, obstructif ou central, et la survenue d'extrasystoles ventriculaires, de tachycardies ventriculaires soutenues et de thérapies appropriées du défibrillateur dans le cadre d'insuffisances cardiaques chroniques à FEVG altérée (65). Par contre, aucune étude n'a analysé l'impact spécifique du syndrome d'apnées du sommeil sur le risque rythmique dans une population de cardiomyopathies dilatées non ischémiques avec resynchronisation cardiaque. Une étude rétrospective publiée par Shantha et al en 2018, a analysé 548 patients insuffisants cardiaques avec resynchronisation cardiaque et dépistage systématique du syndrome d'apnées du sommeil. Cette étude a montré une prévalence de syndrome d'apnées obstructives du sommeil de 32% et une association avec la non-réponse à la resynchronisation cardiaque ainsi que la mortalité toute cause, notamment en cas de cardiomyopathie dilatée d'étiologie non ischémique (66). Notre étude suggère une association entre ce diagnostic et le risque rythmique ventriculaire dans une population d'étude comprenant seulement 11% de patients présentant un antécédent de syndrome d'apnées du sommeil. Cette donnée est en partie sous-tendue par le fait qu'il y avait moins de syndromes d'apnées du sommeil chez les patients super-répondeurs et nous interroge sur son impact causal sur le risque rythmique ventriculaire ou en lien avec la réponse à la resynchronisation cardiaque. Il n'y avait pas de distinction faite entre une origine centrale, pouvant témoigner potentiellement de la gravité de l'insuffisance cardiaque ou une origine obstructive. Au vu des données de la littérature et de notre étude, il pourrait être intéressant d'étudier l'impact du syndrome d'apnées du sommeil sur le risque rythmique ventriculaire dans le cadre des cardiomyopathies dilatées non ischémiques, en étant plus exhaustif sur le

recueil de ce diagnostic et envisager son dépistage systématique dans cette population.

La dysfonction ventriculaire droite est présente chez environ 30% des patients avec insuffisance cardiaque systolique non ischémique. Elle est un facteur prédictif reconnu de mortalité et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée non ischémique (67). Une analyse post-hoc de l'étude DANISH publiée en 2019, ayant analysé 239 patients avec FEVD en IRM, a montré un meilleur pronostic des patients avec défibrillateur implantable par rapport au groupe contrôle en cas de dysfonction ventriculaire droite (68). Une autre étude publiée par Mikami et al en 2017 évaluant 314 patients dont 48% présentant une cardiomyopathie dilatée non ischémique, mais sans information sur une resynchronisation cardiaque, a montré que la dysfonction ventriculaire droite en IRM était un facteur prédictif d'événement rythmique ventriculaire avec une FEVG \leq 35% et également pour des niveaux de FEVG entre 35 et 55% (69). Dans notre étude, nous retrouvons également environ 30% de dysfonction ventriculaire droite. Elle n'apparaît pas comme un facteur prédictif d'événement rythmique mais le diagnostic de dysfonction ventriculaire droite est discutable tant sur le côté qualitatif que quantitatif. Son impact reste à explorer dans la stratification du risque rythmique spécifiquement dans le cadre des cardiomyopathies dilatées non ischémiques avec resynchronisation cardiaque. Une méthode d'évaluation standardisée est à privilégier, soit par IRM cardiaque désormais réalisée de façon plus large, soit par FEVD isotopique paraissant une technique intéressante chez ces patients appareillés.

Le taux de réponse à la resynchronisation cardiaque de 70% dans notre étude est comparable à celui de la littérature (70). Les facteurs prédictifs de réponse à la resynchronisation cardiaque sont également comparables avec ceux reconnus dans la littérature. Des analyses complémentaires de MADIT-CRT retrouvaient, comme dans notre

étude, la fibrillation atriale, le bloc de branche gauche, la surface de l'oreillette gauche et le VTDVG comme facteurs prédictifs de réponse à la resynchronisation cardiaque (71). Une étude publiée en 2021 par Liang et al. comprenant 90% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques, retrouvaient également la fibrillation atriale, le bloc de branche gauche, le diamètre de l'oreillette gauche et le DTDVG ainsi que le NT-pro-BNP (72). D'autres facteurs retrouvés dans les études ne sont pas mis en évidence dans notre étude comme le sexe féminin (21,73). On observe que ces facteurs prédictifs de la littérature et ceux retrouvés dans notre étude notamment les volumes ventriculaires et atriaux gauches, le BNP et la fibrose reflètent une cardiopathie probablement plus grave répondant moins bien à la resynchronisation cardiaque. Les effets bénéfiques de la resynchronisation cardiaque sont également retrouvés dans la littérature : sur le plan clinique avec le nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque et le stade NYHA, sur le plan électrique avec réduction de la largeur des QRS, sur le plan échographique sur la FEVG et les volumes ventriculaires et sur le plan pronostique (18,19,21).

Le taux de super-réponse à la resynchronisation cardiaque varie de 15 à 30% dans les études selon notamment la définition utilisée et le taux de cardiomyopathies dilatées d'étiologie non ischémiques incluses (56,74). Notre étude retrouve un taux de super-réponse de 35% et paraît plus élevé que dans les autres études mais incluait 100% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques. La super-réponse à la resynchronisation cardiaque est associée à une diminution du risque rythmique ventriculaire et à un meilleur pronostic sur la mortalité et ces données sont retrouvées dans notre étude (56).

Dans la plupart des cardiopathies (ischémiques, hypertrophiques, canalopathies), lorsque l'indication de défibrillateur en prévention primaire est retenue, le boîtier de défibrillateur est renouvelé au changement de boîtier. La cardiomyopathie dilatée non

ischémique avec indication de resynchronisation cardiaque est une condition plus particulière pour deux raisons : la remise en cause du bénéfice réel d'un défibrillateur dans cette indication et l'accès à la resynchronisation cardiaque pour environ 30% des patients avec des taux de réponse satisfaisants entraînant un remodelage inverse du ventricule gauche. Le risque rythmique ventriculaire varie dans le temps entre l'implantation du défibrillateur et le changement de boîtier, notamment en cas de réponse à la resynchronisation cardiaque. Par conséquent, la réévaluation du risque rythmique ventriculaire au changement de boîtier dans ce contexte doit être réalisée, d'autant plus que le matériel de défibrillateur est associé à un risque d'infection et de thérapies inappropriés plus important, et est également plus coûteux que le matériel de pacemaker.

L'incidence d'événement rythmique ventriculaire après changement de boîtier dans notre étude est inférieure aux études antérieures. Toutefois, elles n'ont pas inclus uniquement des cardiopathies non ischémiques, n'ont pas inclus uniquement de resynchronisations cardiaques, et certaines n'excluaient pas les patients ayant déjà présenté un événement rythmique.

Van Welsenes et al. en 2011 a évalué le risque rythmique ventriculaire après changement de boîtier de 114 patients en prévention primaire lors du changement de boîtier. Ils ont inclus seulement 41% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques et 42% de resynchronisations cardiaques, sur un suivi moyen de 20 mois après le changement de boîtier. La FEVG au changement de boîtier était en moyenne de 33%, ne représentant pas une population répondeuse à la resynchronisation. L'incidence d'événement rythmique ventriculaire de 14% (8.4% par an). La différence du taux d'événement rythmique ventriculaire avec notre étude s'explique par l'inclusion d'étiologies ischémiques, une FEVG plus basse lors du changement de boîtier (33% contre 49.9% dans notre étude) et moins de

la moitié des patients avaient une resynchronisation cardiaque dans cette étude (48).

Plus récemment, Yap et al. en 2017 ont évalué le risque rythmique ventriculaire après changement de boîtier de 266 patients en prévention primaire au changement de boîtier. De même, ils ont inclus seulement 41% de cardiomyopathies dilatées non ischémiques et 44% de resynchronisations cardiaques, sur un suivi moyen de 2.5 années après changement de boîtier. L'incidence d'événement rythmique ventriculaire après changement de boîtier était de 13% (5.2% par an) sans facteurs prédictifs retrouvés, hormis une tendance pour l'étiologie ischémique. La différence du taux d'événement rythmique avec notre étude s'explique également par l'inclusion d'étiologies ischémiques et moins de resynchronisation cardiaque, sans information sur la FEVG lors du changement de boîtier. (49).

Peu d'études ont analysé le risque rythmique après changement de boîtier chez des patients répondeurs à la resynchronisation. Naksuk et al. en 2013 a évalué le risque rythmique après changement de boîtier chez 25 patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque (dont 32% non ischémiques) sur une durée moyenne de 2.2 ans après le changement de boîtier. Elle utilisait le même critère de réponse à la resynchronisation cardiaque que dans notre étude. L'incidence d'événement rythmique ventriculaire était de 48% dans cette étude. Elle retrouve un taux d'incidence plus élevé que dans notre étude mais a inclus 96% d'hommes, une majorité de cardiopathies ischémiques et n'a pas exclus les patients ayant déjà présenté un événement rythmique ventriculaire avant le changement de boîtier.

A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer l'incidence des événements rythmiques ventriculaires chez les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque et restés en prévention primaire jusqu'au changement de boîtier de défibrillateur

dans un contexte de cardiomyopathie dilatée non ischémique.

On observe également un taux de mortalité important parmi ces patients ayant présenté un événement rythmique après le changement de boîtier. Cependant, nous ne pouvons pas conclure sur la causalité des événements rythmiques sur leur pronostic. En effet, nous avons un manque de données sur certaines causes de décès notamment leur étiologie cardiovasculaire et rythmique.

Depuis l'étude DANISH, d'autres études ont mis en évidence que l'association d'un boîtier de défibrillateur à la resynchronisation cardiaque (par rapport à un boîtier de pacemaker) n'améliorait pas le pronostic à long terme des patients avec une cardiomyopathie dilatée non ischémique (75,76).

L'âge élevé et le développement de comorbidités durant le suivi ont également un impact sur la mortalité. L'analyse de suivi à long terme de la population de l'étude DANISH met notamment en évidence une mortalité toute cause, cardiovasculaire et rythmique inchangée dans le groupe défibrillateur par rapport au groupe contrôle chez les sujets âgés > 70 ans, suggérant un impact plus global lié à l'âge et aux comorbidités sur le pronostic plutôt que le risque rythmique ventriculaire seul (45). Cependant, elle n'incluant pas que des resynchronisations cardiaques et encore moins de répondeurs.

On observe par contre un faible taux d'événement rythmique ventriculaire chez les patients super-répondeurs au changement de boîtier et que ceux-ci s'avèrent être de la TV en zone thérapeutique de TV lente dans notre étude. Au regard du nombre de complications après le changement de boîtier dans notre étude comme les infections de matériel (3% soit 0.75% par an) et notamment de thérapies inappropriées (9%, soit 2.25%/an), se pose la question de proposer un down-grading vers un pacemaker chez ces patients super-

répondeurs. Nous ne pouvons pas conclure sur ces données au vu du faible taux d'événements.

Devant l'incertitude actuelle concernant la prévention de la mort subite dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques et des limites de la FEVG comme seul facteur prédictif, plusieurs stratégies de stratification du risque rythmique émergent. Les nouvelles recommandations européennes publiées en 2022 proposent une méthode de stratification du risque rythmique pour des FEVG intermédiaires entre 36 et 50% s'appuyant sur la présence d'une syncope inexpliquée, de fibrose en IRM, de certaines mutations génétiques et de la stimulation ventriculaire programmée (44). Il pourrait être intéressant de renouveler la stratification du risque rythmique à partir de ces critères au moment du changement de boîtier, en particulier chez les répondeurs partiels.

Une question technique et matérielle persiste lorsqu'on parle de down-grading, notamment celle du système de connexion au boîtier. Il existe à ce jour 2 systèmes de connexion au boîtier de défibrillateur : un système avec un connecteur IS-1/DF-1 (IS-1 pour la fonction détection/stimulation et DF-1 pour la fonction défibrillation), et un système de connecteur combiné DF-4, mis sur le marché depuis une dizaine d'année.

L'avantage et l'essor de la connectique DF-4 sont guidés par un temps de procédure plus court, une taille de boîtier plus petite, et l'absence de risque d'inversion des connectiques (77). Néanmoins, la problématique technique d'un down-grading se pose en cas de connectique DF-4. En effet, elle ne permet pas de dissocier la fonction stimulation et défibrillation du matériel. Il paraît donc important que le choix du type de connectique soit pris en compte en amont de la procédure dans cette population de cardiomyopathies dilatées non ischémiques avec resynchronisation cardiaque.

Une question potentielle dans la réévaluation du risque rythmique au changement de boîtier est le développement d'une coronaropathie, devant notamment l'âge plus élevé des patients, mais on observe dans notre étude un faible nombre de patients ayant développé une coronaropathie significative durant le suivi.

Limites

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif et monocentrique avec les biais qui sont associés avec ce type d'étude, notamment sur le recueil des données.

Devant une hétérogénéité des définitions de réponse à la resynchronisation cardiaque, la comparabilité de notre travail aux autres études sur la resynchronisation cardiaque est prise à défaut.

De plus, la période d'inclusion entre 2002 et 2020 s'intègre dans une période avec de multiples changements dans la prise en charge de ces patients : avènement de nouvelles classes thérapeutiques, avènement de la télécardiologie, amélioration des techniques et du matériel de défibrillateur, etc. Une autre limite principale de notre étude correspond au manque de données sur les causes de décès (16 sur 192 patients).

Enfin, le faible taux d'événement rythmique après changement de boîtier chez les patients répondeurs et en prévention primaire au changement de boîtier ne nous permet pas de tirer des conclusions. Ce faible taux est cependant attendu au vu de la population étudiée puisque les patients ont tous répondu à la resynchronisation cardiaque et sont restés en prévention primaire pendant de nombreuses années.

CONCLUSION

Les patients implantés d'un défibrillateur en prévention primaire d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique avec resynchronisation cardiaque présentent un risque rythmique faible mais persistant à long terme, avec une incidence annuelle de 2.75% par an sur un suivi de 7.6 ans. Les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque et restant en prévention primaire jusqu'au changement de boîtier peuvent présenter des évènements rythmiques ventriculaires après la réalisation de celui-ci. Ce risque rythmique reste présent, en particulier chez les patients répondeurs partiels, avec une incidence moyenne de 1.75% par an. L'évènement rythmique ventriculaire survenant après changement de boîtier de défibrillateur peut être une fibrillation ventriculaire d'emblée traitée par choc électrique interne.

Ces données nous incitent à maintenir un boîtier de défibrillateur chez ces patients mais le risque rythmique doit être confronté aux taux de complications. En effet, les patients super-répondeurs à la resynchronisation cardiaque présentent une diminution du risque rythmique ventriculaire après changement de boîtier. Un down-grading vers un pacemaker pourrait éventuellement être discuté chez ces patients.

ANNEXES

Annexe 1a : Caractéristiques et facteurs prédictifs de survenue d'événement rythmique chez les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque (n=134)

	ERV (n=18)	Pas d'ERV (n=116)	p
Pré-resynchronisation cardiaque			
Données cliniques			
Age (années)	64 ±8.2	59.7 ±11.5	0.06
Sexe féminin (n)	4 (22%)	42 (36%)	0.24
Obésité (≥ IMC 30 kg/m ²) (n)	9 (53%)	41 (35%)	0.15
HTA (n)	5 (28%)	46 (40%)	0.33
Diabète (n)	5 (29%)	39 (33%)	0.75
SAS (n)	5 (28%)	8 (7%)	0.02
FA – (n)	5 (28%)	26 (22%)	0.56
Stade NYHA (n)			
I	1 (5.5%)	8 (7%)	0.48
II	13 (72%)	78 (73%)	
III	3 (17%)	21 (19%)	
IV	1 (5.5%)	1 (1%)	
Traitements			
IEC/ARAII (n)	15 (83%)	103 (89%)	0.45
Bétabloquants (n)	16 (89%)	103 (89%)	1.00
Anti-aldostérones (n)	8 (44%)	64 (55%)	0.40
ECG			
Largeur QRS (ms)	166 ±12	123 ±18	0.41
BBG (n)	17 (94%)	110 (98%)	0.36
Biologie			
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	66.0 [52 ; 81]	80.0 [60 ; 100]	0.17
BNP (ng/L)	170 [86.5 ; 225]	182 [93 ; 396]	0.50
Echocardiographie			
FEVG (%)	24.4 ±5.8	25.5 ±5.9	0.32
VTDVG (mL)	230 ±45.9	238 ±77.2	0.89
Surface OG (cm ²)	24.8 ±4.6	26.4 ±6.8	0.36
Dysfonction VD (n)	1/14 (7%)	23/91 (25%)	0.18
IRM myocardique			
Fibrose (n)	1/7 (14%)	11/53 (21%)	1.00
Post-resynchronisation cardiaque			
ECG			
Largeur QRS (ms)	128 ±20	117 ±19	0.06
Stimulation biventriculaire (%)	100 [100 ; 100]	100 [99 ; 100]	0.05
Echographie			
FEVG (%)	42.6 ±5.5	48.5 ±7.6	< 0.001
VTDVG (mL)	174 ±58.3	147 ±60	0.16
Surface OG (cm ²)	24.4 ±6.9	23.3 ±7.3	0.30
Dysfonction VD (n)	2/16 (12%)	10/104 (9.6%)	0.66

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

ARA II : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, BBG : bloc de branche gauche, BNP : brain natriuretic peptid, ERV : événement rythmique ventriculaire, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS :

syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Annexe 1b : Suivi des patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque en fonction de la survenue d'événement rythmique ventriculaire (n=134)

Suivi	ERV (n=18)	Pas d'ERV (n=116)	p
Super-réponse à la resynchronisation (n)	3 (17%)	65 (56%)	< 0.01
Décompensation cardiaque (n)	4 (22%)	13 (11%)	0.25
Décès cardiovasculaire (n)	2/16 (12.5%)	4/108 (3.7%)	0.17
Décès toute cause (n)	7 (39%)	20 (17%)	0.05

Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

* : absence de données sur cause du décès pour 10 patients

Annexe 2 : Caractéristiques post-implantatoires des patients super-répondeurs et partiellement répondeurs à la resynchronisation cardiaque (n=134)

	Super-répondeurs (n=68)	Répondeurs partiels (n=66)	p
Données cliniques			
Stade NYHA (n)			
I	31 (46%)	20 (30%)	0.12
II	36 (53%)	45 (68%)	
III	1 (1.5%)	1 (1.5%)	
IV	0 (0%)	0 (0%)	
ECG			
Largeur QRS (ms)	118 ±20	120 ±20	0.36
Stimulation biventriculaire (%)	100 [99 ; 100]	100 [98 ; 100]	0.27
Echographie			
FEVG (%)	53.6 ±5.2	41.5 ±4	< 0.001
VTDVG (mL)	132 ±59	172 ±52	< 0.01
Surface OG (cm ²)	23.3 ±6.5	23.7 ±8.2	0.53
Dysfonction VD (n)	3/62 (4.8%)	9/58 (16%)	0.05

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05, en analyse univariée.

ERV : événement rythmique ventriculaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

* : absence de données sur cause du décès pour 10 patients

Annexe 3a : Caractéristiques pré-implantatoires des patients avec un changement de boîtier en fonction de la survenue d'événement rythmique ventriculaire (n=79)

	Evénement rythmique ventriculaire (n=15)	Pas d'événement rythmique ventriculaire (n=64)	p
Données cliniques			
Age (années)	65.1 ±8.4	58.6 ±11	0.04
Sexe féminin (n)	3 (20%)	24 (38%)	0.20
Obésité (IMC ≥ 30kg/m ²) (n)	7 (47%)	24 (37%)	0.51
HTA (n)	5 (33%)	27 (42%)	0.53
Diabète (n)	5 (33%)	24 (38%)	0.76
SAS (n)	3 (20%)	5 (7.8%)	0.17
FA (n)	2 (13%)	14 (22%)	0.72
NYHA (n)			0.33
I	0 (0%)	4 (7%)	
II	11 (73%)	47 (72%)	
III	3 (20%)	13 (21%)	
IV	1 (7%)	0 (0%)	
Traitements			
IEC/ARAII (n)	13 (87%)	59 (92%)	0.61
Bétabloquants (n)	13 (87%)	55 (86%)	1.00
Anti-aldostérones (n)	7 (47%)	38 (59%)	0.37
ECG			
Largeur QRS (ms)	167 ±13	166 ±18	0.57
BBG (n)	14 (93%)	60 (98%)	0.36
Biologie			
Clairance Cockcroft-Gault (mL/mn/m ²)	69.3 ±31.5	81.6 ±36.1	0.25
BNP (ng/L)	147 [82 ; 208]	142 [66 ; 300]	0.87
Echocardiographie			
FEVG (%)	23.9 ±6.2	25.4 ±6.2	0.34
VTDVG (mL)	230 ±46	224 ±61	0.62
Surface OG (cm ²)	24.8 ±4.6	25.4 ±5.5	0.74
Dysfonction VD (n)	1/13 (7.7%)	11/54 (20%)	0.44
IRM myocardique			
Fibrose (n)	1/6 (17%)	5/28 (18%)	1.00

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05, en analyse univariée.

ARA II : antagonistes récepteurs angiotensine II, BNP : brain natriuretic peptid, BBG : bloc de branche gauche, FA : fibrillation atriale, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : hypertension artérielle, IEC : inhibiteur enzyme de conversion, IMC : indice de masse corporelle, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, SAS : syndrome d'apnées du sommeil, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche.

Annexe 3b : Caractéristiques post-implantatoires des patients avec un changement de boîtier en fonction de la survenue d'événement rythmique ventriculaire (n=79)

	Evénement rythmique ventriculaire (n=15)	Pas d'événement rythmique ventriculaire (n=64)	p
Données cliniques			
Stade NYHA (n)			
I	4 (27%)	27 (42%)	0.50
II	11 (73%)	37 (56%)	
III	0 (0%)	1 (2%)	
IV	0 (0%)	0 (0%)	
ECG			
Largeur QRS (ms)	131 ±22	117 ±21	0.02
Stimulation biventriculaire (%)	100 [100 ; 100]	100 [100 ; 100]	0.54
Echocardiographie			
FEVG (%)	42.4 ±5.7	48.6 ±7.4	< 0.01
VTDVG (mL)	170 ±64	147 ±67	0.34
Surface OG (cm ²)	23.8 ±7	23.2 ±7	0.57
Dysfonction VD (n)	2/14 (14%)	7/59 (12%)	1.00

Variables continues exprimées en moyenne ± écart type ou en médiane avec écart interquartile. Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05, en analyse univariée.

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, OG : oreillette gauche, NYHA : New York Heart Association, VD : ventricule droit, VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche

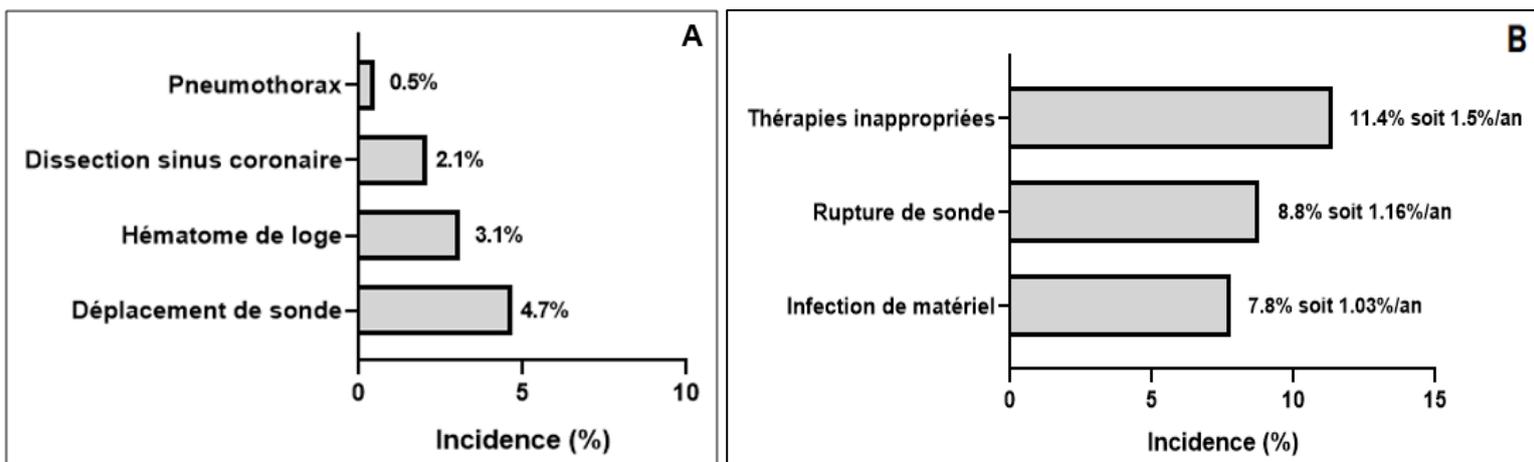
Annexe 3c : Suivi des patients avec un changement de boîtier en fonction de la survenue d'événement rythmique ventriculaire (n=79)

Suivi	Evénement rythmique ventriculaire (n=15)	Pas d'événement rythmique ventriculaire (n=64)	p
Décompensation cardiaque (n)	4 (27%)	8 (12%)	0.23
Décès cardiovasculaire (n)*	2/13 (15%)	1/61 (1.6%)	0.08
Décès toute cause (n)	7 (47%)	10 (16%)	0.01

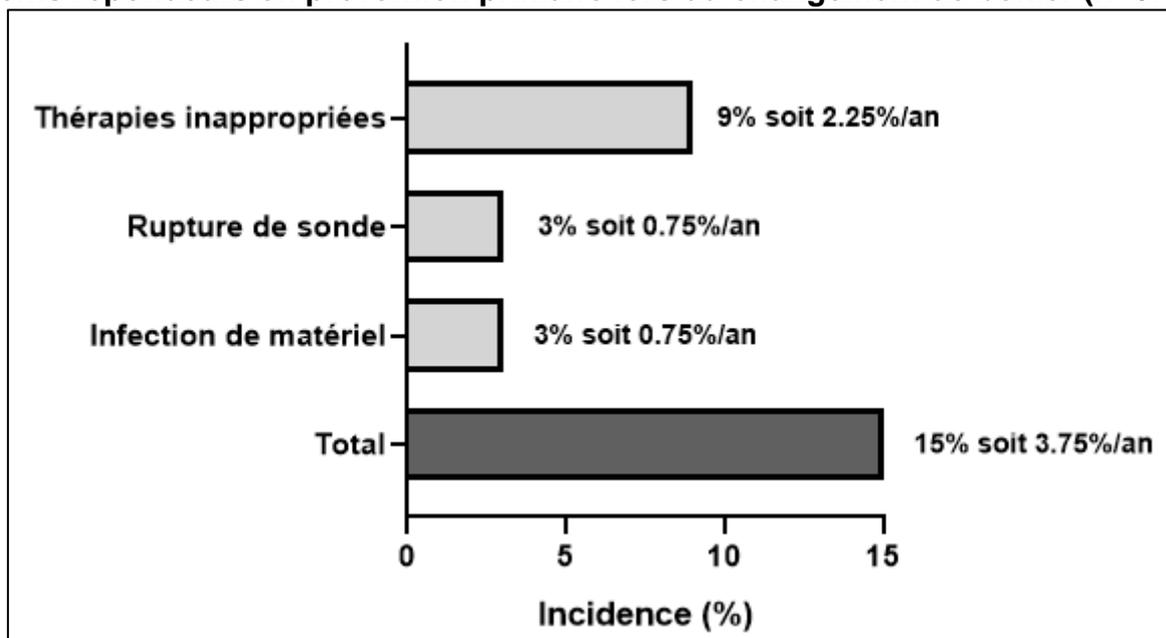
Variables qualitatives exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Significativité p < 0.05 en analyse univariée.

* : absence de données sur cause du décès pour 5 patients

Annexe 4a : Complications précoces post-implantatoires (A) et durant le suivi (B) liées au matériel de défibrillateur dans la population d'étude (n=192)



Annexe 4b : Complications durant le suivi liées au matériel de défibrillateur chez les patients répondeurs en prévention primaire lors du changement de boîtier (n=67)



n=67 : 2 patients sur 69 ont été exclus de l'analyse car ils ont eu un changement de sonde et un repositionnement de sonde associés au changement de boîtier

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
2. Christine de Peretti, Clémence Pérel, Philippe Tuppin, Marie-Christine Iliou, Yves Juillière, Amélie Gabet, Valérie Olié, Sandrine Danet, Nicolas Danchin Prévalence et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France *Santé Publique France BEH* N° 9-10 - 1er avril 2014.
3. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. août 2018;6(8):678-85.
4. Gabet A, Juillière 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: Trends in hospitalization rates for HF and HF mortality in France. *Eur J Heart Fail*. juin 2015;17(6):583-90.
5. Tymińska A, Ozierański K, Balsam P, Maciejewski C, Wancerz A, Brociek E, et al. Ischemic Cardiomyopathy versus Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy in Patients with Reduced Ejection Fraction- Clinical Characteristics and Prognosis Depending on Heart Failure Etiology (Data from European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *Biology*. 21 févr 2022;11(2):341.
6. Pecini R, Møller DV, Torp-Pedersen C, Hassager C, Køber L. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2 juin 2011;149(2):211-5.
7. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. juin 2016;13(6):368-78.
8. Abraham, William T. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Current Opinion in Cardiology: July 2002 - Volume 17 - Issue 4 - p 346-352*
9. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1999;8.
10. Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. nov 1992;340(8831):1308-12.
11. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik J. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: An acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*. févr 1995;25(2):281-8.
12. Linde et al. Results of Atrioventricular Synchronous Pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. May 1995. Vol 75
13. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Heno L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. nov 1994;17(11 Pt 2):1974-9.
14. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, et al. Biventricular

pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. juin 2000;4(2):395-404.

15. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg*. févr 1995;59(2):294-300.
16. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000;84:272–276
17. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. juill 2002;40(1):111-8.
18. Bristow MR, Krueger S, Carson P, White BG. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;11.
19. Cleland JGF, Erdmann E, Kappenberger L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;11.
20. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): Design and Clinical Protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1999;4(1):83-91.
21. 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*. oct 2009;361(14):1329-38.
22. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of Disease Progression by Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. nov 2009;54(20):1837-46.
23. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med*. 16 déc 2010;363(25):2385-95.
24. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol*. juin 2012;59(25):2366-73.
25. Sipahi I. Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction With Cardiac Resynchronization Therapy: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 12 sept 2011;171(16):1454.
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 14 sept 2021;42(35):3427-520.
27. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH, Federation WH, Organization WS. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization; 2011

28. Moss AJ, Higgins SL, Waldo AL. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;8.
29. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic Testing to Identify Patients with Coronary Artery Disease Who Are at Risk for Sudden Death. *N Engl J Med.* 29 juin 2000;342(26):1937-45.
30. 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.
31. 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. *J Am Coll Cardiol.* mars 1999;33(3):598-604.
32. 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.
33. 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: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Heart Fail.* mars 2013;6(2):166-73.
34. Al-Gobari M, Khatib CE, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2013;13(1):52.
35. 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.
36. Wijetunga M, Strickberger SA. Amiodarone versus Implantable Defibrillator (AMIOVIRT): Background, Rationale, Design, Methods, Results and Implications. *Card Electrophysiol Rev.* 1 déc 2003;7(4):452-6.
37. Kadish A, Quigg R, Calkins H, Shalaby A, Levine JH. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;8.
38. Bristow MR, Krueger S, Carson P, White BG. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004;11.
39. Bardy GH, Boineau R, Johnson G, Davidson-Ray LD, Ip JH. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;13.
40. 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. *ACC Curr J Rev.* mars 2005;14(3):47.

41. 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.
42. 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 sept 2016;375(13):1221-30.
43. 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.
44. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 21 oct 2022;43(40):3997-4126.
45. Yafasova A, Butt JH, Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, et al. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation*. 8 févr 2022;145(6):427-36.
46. Barra S, Providência R, Boveda S, Duehmke R, Narayanan K, Chow AW, et al. Device complications with addition of defibrillation to cardiac resynchronisation therapy for primary prevention. *Heart Br Card Soc*. sept 2018;104(18):1529-35.
47. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, Meltendorf U, Mermi J, Wegscheider K, et al. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 7 janv 2013;34(2):130-7.
48. Van Welsenes GH, Van Rees JB, Thijssen J, Trines SA, Van Erven L, Schalijs MJ, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: the need for defibrillator back-up after an event-free first battery service-life. *J Cardiovasc Electrophysiol*. déc 2011;22(12):1346-50.
49. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, Kühne M, Dabiri Abkenari L, Osswald S, et al. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart*. 1 août 2014;100(15):1188-92.
50. van der Heijden AC, Höke U, Thijssen J, Borleffs CJW, van Rees JB, van der Velde ET, et al. Super-responders to cardiac resynchronization therapy remain at risk for ventricular arrhythmias and benefit from defibrillator treatment. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1104-11.
51. Steffel J, Milosevic G, Hurlimann A, Krasniqi N, Namdar M, Ruschitzka F, et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronisation therapy:

- « real world » experience from a single tertiary care centre. *Heart*. 15 oct 2011;97(20):1668-74.
52. García-Quintana A, Nuez M, Rodriguez R, Dorta E, Hernandez-Abad D, Escofet M, et al. Downgrade from CRT-D to CRT-P at the moment of device replacement, an opportunity for selective disinvestment. *Eur Heart J*. 2 août 2013;34:P3207-P3207.
53. van Rees JB, Borleffs CJW, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, et al. Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. *J Am Coll Cardiol*. févr 2011;57(5):556-62.
54. Naksuk N, Saab A, Li JM, Florea V, Akkaya M, Anand IS, et al. Incidence of Appropriate Shock in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients With Improved Ejection Fraction. *J Card Fail*. juin 2013;19(6):426-30.
55. Yuyun MF, Erqou SA, Peralta AO, Hoffmeister PS, Yarmohammadi H, Echouffo Tcheguigui JB, et al. Risk of ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy responders and super-responders: a systematic review and meta-analysis. *EP Eur*. 6 août 2021;23(8):1262-74.
56. Ghani A, Delnoy PPHM, Adiyaman A, Ottervanger JP, Ramdat Misier AR, Smit JJJ, et al. Predictors and long-term outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*. mai 2017;40(5):292-9.
57. Grimm W, Timmesfeld N, Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. nov 2013;15(11):1594-600.
58. Loughlin G, Avila P, Martinez-Ferrer JB, Alzueta J, Vinolas X, Brugada J, et al. Association of cardiac resynchronization therapy with the incidence of appropriate implantable cardiac defibrillator therapies in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy. *Europace*. 6 oct 2016;euw303.
59. Aktas MK, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, Kutyifa V, Wang PJ, et al. Comparison of age (<75 Years versus \geq 75 Years) to risk of ventricular tachyarrhythmias and implantable cardioverter defibrillator shocks (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *Am J Cardiol*. 15 déc 2014;114(12):1855-60.
60. Leyva F, Zegard A, Acquaye E, Gubran C, Taylor R, Foley PWX, et al. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy With or Without Defibrillation in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 5 sept 2017;70(10):1216-27.
61. Leyva F, Taylor RJ, Foley PWX, Umar F, Mulligan LJ, Patel K, et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 23 oct 2012;60(17):1659-67.
62. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. janv 2017;5(1):28-38.
63. Linhart M, Doltra A, Acosta J, Borràs R, Jáuregui B, Fernández-Armenta J, et al. Ventricular

arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 sept 2020;22(9):1391-400.

64. Di Fusco SA, Pignalberi C, Santini L, Colivicchi F, Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: physiopathologic link and clinical implications. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing.* avr 2020;57(3):387-97.

65. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* janv 2011;32(1):61-74.

66. Shantha G, Mentias A, Pothineni NVK, Bhave PD, Rasmussen T, Deshmukh A, et al. Role of obstructive sleep apnea on the response to cardiac resynchronization therapy and all-cause mortality. *Heart Rhythm.* sept 2018;15(9):1283-8.

67. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 8 oct 2013;128(15):1623-33.

68. Elming MB, Hammer-Hansen S, Voges I, Nyktari E, Raja AA, Svendsen JH, et al. Right Ventricular Dysfunction and the Effect of Defibrillator Implantation in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* mars 2019;12(3):e007022.

69. Mikami Y, Jolly U, Heydari B, Peng M, Almeahadi F, Zahrani M, et al. Right Ventricular Ejection Fraction Is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Future Arrhythmic Events in Patients With Systolic Dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* janv 2017

70. Sy N, and al. Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Heart Fail Rep.* oct 2018;15(5).

71. Rickard J, Michtalik H, Sharma R, Berger Z, Iyoha E, Green AR, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A systematic review. *Int J Cardiol.* 15 déc 2016;225:345-52.

72. Liang Y, Ding R, Wang J, Gong X, Yu Z, Pan L, et al. Prediction of response after cardiac resynchronization therapy with machine learning. *Int J Cardiol.* 1 déc 2021;344:120-6.

73. Costanzo MR. Cardiac Resynchronization Therapy in Women. *Card Electrophysiol Clin.* déc 2015;7(4):721-34.

74. Franke J, Keppler J, Abadei AK, Bajrovic A, Meme L, Zugck C, et al. Long-term outcome of patients with and without super-response to CRT-D. *Clin Res Cardiol.* avr 2016;105(4):341-8.

75. Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, Mortensen PT, Gerdes C, Jensen HK, et al. Adding the implantable cardioverter-defibrillator to cardiac resynchronization therapy is associated with improved long-term survival in ischaemic, but not in non-ischaemic cardiomyopathy. *Europace.* mars 2016;18(3):413-9.

76. Leyva F, Zegard A, Umar F, Taylor RJ, Acquaye E, Gubran C, et al. Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy. *EP Eur.* 1 nov 2018;20(11):1804-12.
77. Sticherling C, Burri H. Introduction of new industry standards for cardiac implantable electronic devices: balancing benefits and unexpected risks. *Europace.* août 2012;14(8):1081-6.

AUTEUR : Nom : TAZIBET

Prénom : Amine

Date de soutenance : Jeudi 17 Novembre 2022

Titre de la thèse : Risque rythmique à long terme et après changement de boîtier chez les patients implantés d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Cardiologie

DES + option : Médecine Cardiovasculaire, Option Rythmologie

Mots-clés : cardiomyopathie dilatée, resynchronisation cardiaque, tachycardie ventriculaire, changement de boîtier

Résumé

Contexte : L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée est associée à une augmentation du risque de mort subite par trouble du rythme ventriculaire. La prévention de la mort subite repose principalement sur l'implantation d'un défibrillateur. L'amélioration de la prise en charge des patients (traitements médicamenteux et resynchronisation cardiaque) remet constamment en question le bénéfice de l'implantation d'un défibrillateur dans la cardiomyopathie dilatée non ischémique (CMD-NI). En l'absence de survenue d'évènement rythmique jusqu'au changement de boîtier, les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque (CRT) ne présenteront plus de critère de prévention primaire. L'incidence des évènements rythmiques ventriculaires est inconnue dans cette population.

Objectif : Evaluer le risque rythmique à long terme et après changement de boîtier de défibrillateur des patients implantés d'une CRT en prévention primaire d'une CMD-NI.

Méthodes : Les patients implantés d'un défibrillateur avec resynchronisation cardiaque en prévention primaire d'une CMD-NI (FEVG \leq 35%) entre février 2002 et janvier 2020 au CHRU de Lille ont été inclus. Le critère de jugement principal est la survenue d'un évènement rythmique ventriculaire.

Résultats : 192 patients ont été inclus dans l'étude avec un suivi médian de 7.6 ans. L'incidence des évènements rythmiques ventriculaires (ERV) était de 21% (2.76% par an). Les ERV étaient associés à la mortalité cardiovasculaire et globale. L'incidence des ERV chez les 134 patients ayant répondu à la CRT était de 13% (1.71% par an). 79 patients répondeurs à la CRT ont bénéficié d'un changement de boîtier, dont 69 (87%) sont restés en prévention primaire. Parmi eux, l'incidence des ERV après le changement de boîtier était de 7% (n=5/69) soit 1.75% par an pour un suivi médian de 4.1 ans. La super-réponse à la CRT est associée à une diminution du risque d'ERV après changement de boîtier (p=0.04). Les patients plus âgés présentent une tendance à la majoration du risque d'ERV (p=0.07).

Conclusion : Les patients répondeurs à la CRT et implantés d'un défibrillateur en prévention primaire dans un contexte de CMD-NI présentent un risque rythmique faible mais persistant à long terme et après changement de boîtier. Les patients super-répondeurs à la CRT présentent significativement moins d'ERV.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Didier KLUG

Asseseurs : Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE, Madame le Docteur Christelle MARQUIE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Staniel ORTMANS