



HAL
open science

Évaluation du risque rythmique des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique et appareillés d'un défibrillateur en prévention primaire

Florianne Barritault

► To cite this version:

Florianne Barritault. Évaluation du risque rythmique des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique et appareillés d'un défibrillateur en prévention primaire. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01452685

HAL Id: dumas-01452685

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452685v1>

Submitted on 2 Feb 2017

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N° 3151

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement
Le 20 octobre 2016 par

Florianne BARRITAULT

Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Spécialité Cardiologie et maladies vasculaires
Née le 24 mars 1988 à Poitiers (86)

**EVALUATION DU RISQUE RYTHMIQUE DES
PATIENTS ATTEINTS DE CARDIOMYOPATHIE
DILATEE NON ISCHEMIQUE ET APPAREILLES
D'UN DEFIBRILLATEUR EN PREVENTION
PRIMAIRE**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur François Picard

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Pierre Dos Santos.....Président

Monsieur le Professeur Frederic Vargas.....Rapporteur

Monsieur le Professeur Pierre Bordachar.....Juge

Madame la Maître de Conférence Universitaire Méléze Hocini.....Juge

Monsieur le Docteur Philippe Ritter.....Juge

Monsieur le Docteur Adlane Zemmoura.....Juge

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Pierre DOS SANTOS

Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier

*Chef de service de l'Unité de traitement de l'insuffisance cardiaque et de
l'HTAP*

Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. L'étendue de vos connaissances médicales et de vos compétences scientifiques, ainsi que la qualité de votre enseignement forcent mon admiration. J'ai eu le privilège de débiter mon internat dans votre service, d'y découvrir le domaine passionnant de l'insuffisance cardiaque, et de m'y épanouir humainement et professionnellement. Vous m'accordez votre confiance en m'accueillant pour l'année à venir, c'est un honneur et un plaisir de rejoindre votre équipe. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Pierre BORDACHAR

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier
Service d'Electrophysiologie et de stimulation cardiaque
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux*

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Ton expertise dans le domaine de la défibrillation et de la stimulation cardiaque, la rigueur et l'enthousiasme avec lesquels tu pratiques la médecine sont un modèle pour mon exercice futur. Je te remercie pour ton implication dans la formation universitaire, l'énergie et la ténacité que tu déploies au quotidien pour nous enseigner la rythmologie, et l'exigence avec laquelle tu nous pousses à donner le meilleur. Sois assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Frederic VARGAS

*Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier
Service de Réanimation médicale
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux*

Tu me fais l'honneur de rapporter cette thèse. J'ai fait mes premiers pas en réanimation à tes côtés, impressionnée par ta culture médicale débordante et ton humilité. Grâce à toi et le reste de l'équipe, je me suis rapidement passionnée pour cette spécialité, aussi dure qu'enrichissante intellectuellement et humainement. J'y ai rencontré une équipe médicale et paramédicale de confiance, bienveillante et solidaire face à l'adversité. Sois assuré de ma profonde gratitude et de ma grande considération.

Madame la Maître de Conférence Méléze HOCINI
Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier
Service d'Electrophysiologie et de stimulation cardiaque
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Votre expertise sur ce sujet et vos compétences aussi bien rythmologiques que scientifiques sont un vrai privilège dans l'analyse et la discussion de ce travail. C'est un honneur de vous compter parmi mes juges. Soyez assurée de mon admiration et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Philippe RITTER
Praticien Hospitalier
Service d'Electrophysiologie et de stimulation cardiaque
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Ta passion débordante et inlassable pour la rythmologie, cette soif d'innovation permanente pour améliorer le pronostic et le confort des malades, sont pour moi un modèle d'épanouissement et de réussite professionnelle. Merci pour ta simplicité et ton humilité. Sois assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Adlane ZEMMOURA
Praticien Hospitalier
Service de Cardiologie
Centre Hospitalier Libourne

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. C'est un grand honneur pour moi de t'avoir eu comme chef de clinique et de te compter aujourd'hui parmi mes juges. L'importance que tu attaches au respect et à la considération du patient dans sa globalité, comme une personne, ton amour de la médecine et ta gentillesse, sont autant de qualités que j'admire et qui m'ont fait grandir humainement et professionnellement. J'ai appris de ta rigueur, de ton humilité et je me suis enrichie de ton enseignement. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur François PICARD
Praticien Hospitalier
Service de l'Unité de traitement de l'insuffisance cardiaque et de
l'HTAP
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail, le temps que tu y as consacré et la confiance que tu m'as témoignée. J'ai eu la chance de commencer mon internat à tes côtés et c'est un privilège de pouvoir encore profiter de ton enseignement et de ton expérience pour l'année à venir. Ton dévouement et ton respect pour les patients, ta bienveillance, et ton sens clinique ont imprégné ma formation d'interne et inspireront mon exercice futur. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A MES PREDECESSEURS :

Claire LOIZEAU, Vincent MAURIN

Merci à Claire pour ta gentillesse, ta sagesse et ta patience. Un remerciement aussi à Vincent, Mojito, ou Mr Plus ou Moins pour ta contribution dans ce travail... Je n'ai jamais eu la chance de travailler avec toi, mais j'ai pu apprendre des quelques échanges professionnels que nous avons eu. Derrière ta simplicité et ton humilité, se trouve un cardiologue brillant et un médecin dévoué. Je suis contente de te compter parmi mes amis.

Remerciements

A mes maîtres d'internat : Le Dr Loizeau, le Dr Picard, le Dr Billes et le Pr Dos Santos pour avoir accompagné mes premiers pas d'interne. A Marina Dijos, Amélie Raynaud, Mathieu Landelle pour votre gentillesse et votre bonne humeur permanente. A Philippe Jarnier, Saad, Jean Litalien, Diana, Jean-Michel Clerc, Sandrine Gougnot et Messaoud Idir, formidable équipe de cardiologues aussi compétents que sympathiques qui m'ont appris à exercer avec simplicité et passion. A Sylvain Ploux pour tes visites toujours plus drôles et tes compétences remarquables pour trouver des surnoms insolites ! A Frederic Sacher, Nicolas Derval, et Arnaud Denis, merci pour votre implication dans la formation des internes et votre gentillesse. Au Pr Hilbert, au Pr Vargas, au Dr Bui, pour m'avoir accueillie en réanimation et soutenu dans mes projets. A Charline Sazio, tu as veillé sur Rémi et moi dans cet univers brutal de la réanimation et tu m'as transmis ta passion pour cette spécialité. Merci pour ta gentillesse, ta patience, et la qualité de ton enseignement. A Aurélie Martin, chat noir en garde, tu m'as appris beaucoup de choses... déjà à ne pas paniquer ! A Antoine Romen, merci pour tous les scoops que tu m'as appris au Marrakech Tea. A Chloé Gisbert, deux fois ma chef... toujours un plaisir de travailler avec toi. J'admire ta force, ton exigence et ton obstination au service des malades et des équipes. Et merci pour le « sauve qui peut » à base de Fibro aspiration versus exsufflation que j'espère ne jamais avoir utiliser... A Warren Chasseriaud, Ludivine « LCailleba », Benjamin Fialon, Fred Casassus, Benjamin Seguy pour leur bonne humeur permanente, leur simplicité et leur autodérision constante. Bien que difficile, vous avez fait de ce semestre aux soins intensifs, 6 mois extra et mémorables. Au Pr Coste, et à Edouard Gerbaud pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre rigueur. A Alexandre Maillet, tu as essayé de nous transmettre ta passion pour le doppler mais en vain, il reste au moins les souvenirs de ces supers moments de scrabble dans le service et des « battle » de Cyril. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance à notre égard. A cette formidable équipe de Réanimation Bayonne, Jérôme Pillot, Emmanuel Muller, William Marie, Pierre Lesbordes, Pascal Mathieu, Camille Vinclair, Fabienne De-Brabant, Marie-Aline Robaux, je termine mon internat à vos côtés... une page se tourne et je reviens à la cardiologie, mais grâce à vous et votre amour contagieux pour cette spécialité, je n'abandonne pas la réanimation. Merci pour votre soutien infaillible et votre bonne humeur permanente qui ont adouci ces derniers mois difficiles.

A mes parents,

Cette thèse est pour vous, j'espère qu'elle sera à la hauteur de toute l'affection et l'estime que je vous porte. Depuis trente ans vous avez fait de notre bonheur votre priorité, de nos faiblesses votre combat et de notre accomplissement votre devoir. Votre amour inconditionnel et votre soutien infaillible ont été le bouclier et les ailes qui m'ont porté jusqu'ici. Je vous aime.

A Louna ma petite sœur,

Quand tu étais bébé, je te récitais les théorèmes de Thales et Pythagore. Quand tu étais enfant, on dessinait sur ton ardoise, moi mes croquis d'anatomie, toi des chevaux plus ou moins ressemblant ! Et quand j'ai eu mon premier stéthoscope, c'est ton cœur que j'ai ausculté pour la première fois ! Je te dois tout le chemin parcouru et à venir ! Je t'aime infiniment, je serai toujours là pour toi.

A Coco, ma p'tite sœur,

Malgré les épreuves tu es restée cette petite fille joyeuse et généreuse, cette sœur bienveillante et cette amie fidèle. J'aime ta pudeur et ton humilité, j'admire ta force et ta maturité et j'envie ta sagesse et ta patience. Je suis très fière de la femme que tu es devenue, je t'aime.

A Alex, ma sœur,

Merci pour ce brun de folie avec lequel tu adoucis les épreuves et cette jovialité contagieuse qui égaye notre quotidien. Derrière ton caractère explosif et tenace, se cache une femme sensible et bienfaitrice, dévouée et loyale. Tu es une très belle personne, je te souhaite le meilleur, je t'aime.

A Amaury, mon frère,

Mon premier allier, mes plus douloureuses disputes et mes plus beaux « je t'aime moi non plus » ! Depuis l'enfance ton exigence et ta sévérité me poussent à me dépasser et à braver l'impossible pour gagner ton estime. Tu mènes ta vie avec force, obstination et audace, sans jamais t'avouer vaincu. Je te souhaite toute la réussite sportive, professionnelle et personnelle que tu mérites, je t'aime p'tit frère.

A mes grands-parents,

A papi et mamie, merci pour votre amour, votre gentillesse, et tous ces formidables moments de partage que vous nous avez offert à La Pullière et ailleurs !

A mémé, je te dois sûrement cette force de caractère et cette audace, héritage intemporel des Barritaults ! A pépé que je regrette de ne pas avoir plus connu.

A Alain et Folette,

Avec vous, la vie est un bonheur précieux et un divertissement permanent. Vous m'avez appris à vivre avec légèreté et frénésie, aimer avec sincérité et loyauté. Merci de toujours nous avoir soutenu à travers les épreuves, vous faites parti de ma famille, je vous aime.

A Céline et Alain,

Merci d'avoir veillé sur moi depuis toutes ces années avec tendresse et attention, et de m'avoir aidé à m'épanouir. Je vous aime.

A Alix,

Havre de générosité et de gentillesse, étincelle de bonne humeur, ouragan de maladresse et illusionniste de soirée, j'ai trouvé en toi une complice explosive et une amie bienveillante. Merci d'avoir pris soin de moi depuis toutes ces années, d'avoir partagé les bons comme les mauvais moments et de ne pas te lasser des « Baritas ». Je t'adore.

A Anais, Audrey, Didine, Jo, et Po,

J'ai puisé ma force dans votre confiance infaillible, et mon obstination dans votre soutien inconditionnel. Vous avez su trouver les mots justes et respecter les silences, comprendre les moments d'absence ou les retards, et balayer mes soucis d'un brun de folie. Votre amitié fraternelle est un vrai pilier et un puissant moteur dans ma vie. Merci pour votre bonne humeur permanente, votre simplicité et votre sincérité, ... Je vous aime et je vous souhaite le meilleur.

Merci à Romain, mon cousin...même si j'oublie régulièrement ton anniversaire, je t'aime quand même beaucoup... Merci aussi à Sacha, Julien, Arnaud, et Guillaume pour rendre mes copines heureuses chacun à votre manière ! D'énormes bisous à mes petits bouts Victoire, Noah, Gabriel, et les deux prochains à venir...sachez que je serai toujours là pour vous.

Et merci aussi à Patrick pour ta gentillesse et ton humour décalé qui me fait quand même sourire !

A mon équipe de foot et au FC Fontaine (Steph, Le Christ, Justine, Emeline, Laure, So, Elsa, Bon Dieu, Cha, Lavalette, Aline, Méla, Alex, le Cok, Marina, Barbara, Elise, les pinpins, Sylvestre...) Plus qu'un groupe et un club, vous êtes mes amis et ma famille. Au-delà des performances sportives, vous m'avez enrichi humainement et épanoui personnellement. Je n'oublierai jamais nos soirées inoubliables, ni nos sorties sur le rond central, le haka, ou le fontaine express... autant de souvenirs mémorables à l'image du FC fontaine.

A tous mes colocs vrais ou par procuration,

La team du 17 rue Blanqui, le ptiot, Chachou, et le dentiste de Talence...nos débuts d'internat plus que démoralisant que l'on oubliait rapidement dans ces soirées improvisées, toujours plus folles les unes que les autres, et rapidement affichées sur le mur de la honte !

Les procurations, Brunette, derrière ton caractère impitoyable se trouve une femme formidable et une amie précieuse. Tomtom, un soutien dans les bons et les mauvais moments, parfois inadapté et hilarant à ses dépens ! Simon, Léa, Solène et Pauline. Et puis aux Poitevins, part sociale de la coloc, Faustine et Julien.

Et puis cette délirante et cinglée coloc' bayonnaise avec laquelle je clôture ces années d'internat...Dim, ta générosité et ta gentillesse n'ont pas d'égal, je suis contente de te compter dans mes amis depuis tant d'années. Guillaume, El Pinso, derrière ta mèche de gendre idéal et tes yeux de Ken se cachent une personnalité délirante et attachante. Charlotte, même si nos performances sportives n'ont pas été à la hauteur de nos espérances (ni de celles du vendeur de décathlon), j'ai adoré partager ces mois avec toi. Tu es vraiment quelqu'un de bien et je te souhaite le meilleur. Le plus vieux mais pas le plus sage, Vince, mon « moi » homme avec un peu de barbichette et un peu moins de classe ! Une amitié qui commence... Et par extension le copain des copains... Edouard, merci pour m'avoir permis de finir mes stats' et ma thèse en Suède, à base d'huitres et champagne ! Manquait juste les champignons et tu m'aurais presque fait rêver !

A Romain, notre amitié remonte au bac à sable mais reste toujours aussi belle et forte !
Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A mes amis d'externat : Xbox, Dingreu, Arthur, Adi, Jean Claude Dus, Brochette, Etman le barbare, Mike, Claire, Breuillac, Balzac, Léa, Nono, Elise, Biskai, Gronidas, Merci pour ces formidables années d'externat passées avec vous aussi déjantées qu'hilarantes, et un peu studieuses ! Que de souvenirs inoubliables et de fous rires : la Guignette, les sessions au ski et le craquage de combi, les dingremades, l'addiction de JCD à la formul 1, le jeté de péchonnade, et...les férias de Dax ! Aujourd'hui même si les moments sont plus rares, ils en sont toujours aussi intenses, et notre amitié aussi forte.

A la fine équipe de Périgueux, ces 6 mois de folie en colonie de vacances et ces belles rencontres, simples et attachantes, qui font désormais partie de mes amis ! Claire, Rabia, Anna, Hélène, Romain, Jeremy, Clément, Papy, FloGino, Barette, Laura, Anne-Laure, Steph, Agathe...

A ces amis et cette promo qui a fait beaucoup parler d'elle, pas forcément pour ses compétences professionnelles : Cécile, notre 2ème semestre « oh lala » et les patients tong/chaussettes ; Nico et ses faux contrôles de PM ; Le chauve, ta perfection intellectuelle et tes qualités humaines m'exaspèrent, je ne perds pas espoir de te trouver un défaut ; Max, les photos (dont tu ne te souviens jamais) parlent d'elles même ; Apoena, le coq à la basse-cour ; Greg, et son ventre y glisse déguisé en vache... loupé ; Isaure, mère lapin de Périgueux, Noumnom la voiture balai, Simon skieur hors pair, et Chachou et ses talents de chaise à pied !

Merci aussi à tous ces cointernes géniaux, tout ce que vous m'avez appris de vos spécialités et tous ces bons moments partagés : Prune (qui m'a tout appris sauf l'orthographe), La Charrette, Sabine, Justin Bieber, Romain, Dim, Flo, Le Bloich', La Flash', Le Mich', La Moiz' (et la technique de la compresse), Peter (comment écrire 20000 textos en 1 min), Fanny, le Chirurgien de Poche, la Cetran, Cécile, Pr Le Moal, Christian, Bonduelle, Manon, Charly, Barette.

Merci à toutes les équipes soignantes pour m'avoir accompagné dans mon parcours et soutenu dans ma formation avec tellement de gentillesse et de patience. Merci pour tout l'amour, l'énergie et la dévotion que vous mettez dans votre travail au service des patients et de leur famille. Petite dédicace pour Sarah, Marie, Mylène, Fonfon, Pompote, Sophie...et tous ceux que j'oublie !

Un remerciement particulier à Xavier Pillois et aux Attachés de Recherche Clinique pour votre contribution dans ce travail.

Table des matières

INTRODUCTION	17
ETAT DES LIEUX DANS L’EVALUATION PRONOSTIQUE ET LA PREVENTION RYTHMIQUE DES CMD NON ISCHEMIQUES	19
I. LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE :	20
A. DEFINITION :	21
B. EPIDEMIOLOGIE :	21
C. ANATOMOPATHOLOGIE :	21
D. ETIOLOGIES :	22
E. PRONOSTIC :	22
II. LES PRINCIPALES CAUSES DE CMD ET LEUR PRONOSTIC EVOLUTIF :	24
A. LES LAMINOPATHIES :	24
1. EPIDEMIOLOGIE :	24
2. GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE :	25
3. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :	25
4. DIAGNOSTIC :	26
5. PRONOSTIC :	27
B. LA CMD TOXIQUE AUX ANTHRACYCLINES :	28
1. EPIDEMIOLOGIE :	28
2. COMPLICATIONS CARDIAQUES DES ANTHRACYCLINES :	29
3. PRONOSTIC :	29
C. LA CMD TOXIQUE ALCOOLIQUE :	30
1. EPIDEMIOLOGIE :	30
2. DIAGNOSTIC :	30
3. PRONOSTIC :	31
D. LA CMD RYTHMIQUE :	32
1. DEFINITION :	32
2. EPIDEMIOLOGIE :	32
3. DIAGNOSTIC :	33
4. PRONOSTIC :	33
E. LA MYOCARDITE :	34
1. DEFINITION :	34
2. EPIDEMIOLOGIE :	34
3. ETIOLOGIES :	34
4. DIAGNOSTIC :	35
5. PRONOSTIC :	36
F. LA CMD IDIOPATHIQUE :	37
1. DEFINITION :	37
2. EPIDEMIOLOGIE :	37
3. PRONOSTIC :	37

III. EXPLORATION DIAGNOSTIQUE DE LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE :	38
A. L'ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE COMME EXAMEN DIAGNOSTIQUE DE REFERENCE :	38
B. EXAMENS RECOMMANDES EN PREMIERE INTENTION :	39
1. L'ELECTROCARDIOGRAMME :	39
2. LE BILAN BIOLOGIQUE :	40
3. L'ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE :	40
4. LA CORONAROGRAPHIE :	41
C. EXAMENS RECOMMANDES EN SECONDE INTENTION :	41
1. L'IRM CARDIAQUE :	41
2. LA BIOPSIE MYOCARDIQUE :	43
3. LES TESTS GENETIQUES :	44
4. LES DOSAGES SEROLOGIQUES :	45
IV. LES COMPLICATIONS RYTHMIQUES GRAVES DES CMD :	46
A. EPIDEMIOLOGIE :	46
B. EVALUATION DU RISQUE RYTHMIQUE :	47
1. LA FEVG COMME FACTEUR DE RISQUE ETABLI :	47
2. LA FIBROSE MYOCARDIQUE COMME FACTEUR DE RISQUE D'INTERET CROISSANT :	48
3. D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE A L'ETUDE :	50
4. INTERET PRONOSTIQUE DE L'ETIOLOGIE :	50
V. LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA CMD :	51
A. FONDEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA TRITHERAPIE :	51
B. LA TRITHERAPIE CONSENSUELLE :	52
1. LES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE :	52
2. LES BETA-BLOQUANTS :	52
3. LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AUX MINERALO-CORTICOIDES :	53
C. THERAPEUTIQUE A L'ETUDE : LES INHIBITEURS DU RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE ET DE LA NEPRILYSINE :	53
VI. LA PLACE THERAPEUTIQUE DU DAI DANS LA CMD :	56
A. LE DEFIBRILLATEUR COMME TRAITEMENT PREVENTIF DE LA MORT SUBITE :	56
1. LES ETUDES REFERENTES SUR L'IMPLANTATION DU DAI DANS LA CMD :	57
2. INDICATIONS D'IMPLANTATION PROPHYLACTIQUE DU DAI DANS LA CMD :	62
B. LE DAI COMME SYSTEME DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE :	64
VII. LES COMPLICATIONS LIEES AU DAI :	65
A. COMPLICATIONS LIEES A L'INTERVENTION :	66
1. L'HEMOPERICARDE :	66
2. LE PNEUMOTHORAX IATROGENE :	66
3. L'HEMATOME DE LOGE :	66
B. COMPLICATIONS LIEES AUX SONDES :	67
1. LE DEPLACEMENT DE SONDE :	67
2. LA RUPTURE DE SONDE :	68
3. L'INFECTION :	69
4. LES CHOCS INAPPROPRIES :	69
C. COMPLICATIONS LIEES AU BOITIER :	70

MATERIEL ET METHODES71

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :	72
II. MATERIEL ET METHODES :	73
A. SCHEMA DE L'ETUDE :	73
B. POPULATION :	73
C. DEROULEMENT DE L'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES :	74
1. PARAMETRES RECUEILLIS :	74
2. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE ET ELABORATION DES TROIS SOUS-GROUPES DE CMD :	75
3. ELABORATION DES DEUX SOUS-GROUPES THERAPEUTIQUES : TRAITEMENT MEDICAL OPTIMAL ET TRAITEMENT MEDICAL NON OPTIMAL :	78
4. LES EVENEMENTS MESURES :	79
III. ANALYSE STATISTIQUE :	80

RESULTATS81

I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE :	82
A. DONNEES GENERALES :	82
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :	83
1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET COMORBIDITES:	83
2. DONNEES SUR LA CMD :	83
C. CARACTERISTIQUES PARACLIQUES :	85
D. DONNEES THERAPEUTIQUES :	86
E. PROPORTION DE DAI-CRT :	87
II. COMPLICATIONS EVOLUTIVES :	88
A. EVENEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :	89
B. EVENEMENTS HEMODYNAMIQUES :	89
C. DECES :	90
D. COMPLICATIONS DU DAI :	90
1. COMPLICATIONS LIEES AUX SONDES :	90
2. COMPLICATIONS INFECTIEUSES :	91
3. CHOCS INAPPROPRIES :	91
4. COMPLICATIONS LIEES A LA PROCEDURE :	91
5. CONSEQUENCES DE CES COMPLICATIONS :	91
III. BILAN DIAGNOSTIQUE REALISE :	93
A. EXAMENS MORPHOLOGIQUES : ETT ET IRM CARDIAQUE :	93
B. BILAN GENETIQUE :	93
C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :	93
IV. ANALYSE COMPARATIVE DE NOS 3 SOUS-GROUPES DE CMD :	94
A. ANALYSE DU GROUPE 1 : LES CMD POTENTIELLEMENT REVERSIBLES :	96
1. DONNEES CLINIQUES ET PARACLIQUES :	96
2. DONNEES THERAPEUTIQUES :	96
3. PRONOSTIC EVOLUTIF :	97
4. COMPLICATIONS DU DAI :	97

B.	ANALYSE DU GROUPE 2 : LES CMD FAMILIALES :	98
1.	DONNEES CLINIQUES :	98
2.	DONNEES PARACLIQUES :	98
3.	DONNEES THERAPEUTIQUES :	99
4.	PRONOSTIC EVOLUTIF :	99
5.	CAS PARTICULIER DES LAMINOPATHIES :	100
6.	COMPLICATIONS DU DAI :	100
C.	ANALYSE DU GROUPE 3 : LES AUTRES CMD :	101
1.	DONNEES CLINIQUES :	101
2.	DONNEES PARACLIQUES :	101
3.	DONNEES THERAPEUTIQUES :	102
4.	PRONOSTIC EVOLUTIF :	102
5.	CAS PARTICULIER DES CMD IDIOPATHIQUES :	103
6.	COMPLICATIONS DU DAI :	103
V.	EVOLUTION THERAPEUTIQUE ET IMPACT PRONOSTIC :	105
A.	EVOLUTION DES TAUX DE PRESCRIPTION DE LA TRITHERAPIE DE 2009 A 2015 :	105
B.	EVOLUTION DE LA RESYNCHRONISATION DE 2009 A 2015 :	106
C.	IMPACT PRONOSTIC DE LA TRITHERAPIE OPTIMISEE :	106
VI.	FACTEURS DE RISQUE D'EVENEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :	108
A.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT PRESENTE DES EVENEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :	108
B.	ANALYSE MULTIVARIEE :	110
DISCUSSION		111
I.	EVALUATION DU RISQUE RYTHMIQUE DANS LA CMD NON ISCHEMIQUE :	112
A.	L'ETIOLOGIE DE LA CMD COMME FACTEUR PRONOSTIC RYTHMIQUE :	112
1.	LA CMD FAMILIALE, CARDIOPATHIE A HAUT RISQUE RYTHMIQUE :	112
2.	LA CMD IDIOPATHIQUE, CARDIOPATHIE A HAUT RISQUE RYTHMIQUE :	114
3.	LA CMD POTENTIELLEMENT REVERSIBLE, CARDIOPATHIE A FAIBLE RISQUE RYTHMIQUE :	115
4.	LA NORMALISATION DE LA FEVG COMME FACTEUR DE BON PRONOSTIC :	116
B.	AUTRES FACTEURS DE RISQUE D'EVENEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :	116
1.	LA TAILLE DU QRS COMME FACTEUR DE RISQUE:	117
2.	LE REHAUSSEMENT TARDIF, FACTEUR DE RISQUE NON IDENTIFIE DANS NOTRE ETUDE :	118
II.	ENJEU DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU BILAN ETIOLOGIQUE :	120
A.	ENJEU DIAGNOSTIQUE DES CMD IDIOPATHIQUES :	120
B.	ENJEU DIAGNOSTIQUE DES CMD FAMILIALES ET DES LAMINOPATHIES :	121
1.	S'OBSTINER A LES RECHERCHER :	121
2.	L'INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU BILAN GENETIQUE :	122
3.	LES GENES INCRIMINES DANS LA PATHOGENESE DES CMD FAMILIALES :	122
4.	CAS PARTICULIER DES MUTATIONS SPORADIQUES :	123
5.	LE BILAN GENETIQUE EN PRATIQUE :	123
6.	ENJEU PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DU DIAGNOSTIC DE CMD FAMILIALE : ..	124
C.	L'ENJEU DIAGNOSTIQUE DE L'IRM CARDIAQUE :	124
1.	APPORT DIAGNOSTIQUE DANS LA CMD :	124
2.	EVOLUTION DES PRATIQUES, LA PLACE CROISSANTE DE L'IRM CARDIAQUE :	125

III. IMPACT THERAPEUTIQUE DE LA TRITHERAPIE NEURO-HORMONALE DANS LA PREVENTION DE LA MORT SUBITE :	126
A. EVOLUTION DES PRATIQUES MEDICALES DANS L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE :..	126
B. L'IMPACT RYTHMIQUE DE LA TRITHERAPIE NEURO-HORMONALE OPTIMISEE :	127
C. EXPLICATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES :	128
IV. BALANCE BENEFICE RISQUE DE L'IMPLANTATION PROPHYLACTIQUE DU DAI DANS LA CMD :	129
A. LES BENEFICES OBSERVES DU DAI DANS NOTRE COHORTE :	129
B. LES COMPLICATIONS DU DAI ET LEURS CONSEQUENCES :	130
1. LES COMPLICATIONS RECENSEES DU DAI :	130
2. LES REPERCUSSIONS DE CES COMPLICATIONS :	131
C. BALANCE BENEFICE-RISQUE DU DAI PROPHYLACTIQUE DANS LA CMD :	132
1. LIMITATIONS DES BENEFICES DU DAI PAR LES PROGRES DU TRAITEMENT CONVENTIONNEL :	132
2. REEVALUER LES INDICATIONS D'IMPLANTATION DE DAI DANS LES CMD POTENTIELLEMENT REVERSIBLES ?	136
D. IMPLICATIONS PRATIQUES :	137
V. LIMITES DE L'ETUDE :	138
CONCLUSION	140

Liste des abréviations

- ACFA : Arythmie complète par fibrillation atriale
- ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- ARM : Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes
- AVK : Antivitamine K
- BBD : Bloc de branche droit
- BBG : Bloc de branche gauche
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CMD : Cardiomyopathie dilatée
- CMH : Cardiomyopathie hypertrophique
- DAI : Défibrillateur automatique implantable
- DAI-CRT : DAI avec resynchronisation cardiaque
- DAVD : Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
- ECG : Electrocardiogramme
- ESC : European society of cardiology
- ESV : Extra-systole ventriculaire
- ETT : Echographie trans-thoracique
- FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- FV : Fibrillation ventriculaire
- HTA : Hypertension artérielle
- HBAG : Hémibloc antérieur gauche
- HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
- HNF : Héparine non fractionnée
- IC : Insuffisance cardiaque
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IM : Insuffisance mitrale
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- LMNA : Lamine A/C
- LVAD : left ventricular assist device ou assistance ventriculaire gauche
- NYHA : New York Heart Association
- PM : Pacemaker
- SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
- TDM : Tomodensitométrie
- TV : Tachycardie ventriculaire
- TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue
- VD : Ventricule droit
- VG : Ventricule gauche
- VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche

INTRODUCTION

La cardiomyopathie dilatée (CMD) non ischémique est la cause la plus fréquente de cardiomyopathie à travers le monde et la deuxième cause de décès cardio-vasculaire après l'atteinte ischémique. Elle représente un vaste ensemble hétérogène de cardiopathies dont les causes comme le pronostic sont aussi multiples que variables, dominé par le risque d'insuffisance cardiaque terminale et de complications rythmiques graves.

L'implantation du défibrillateur automatique en prévention des morts subites a considérablement amélioré le pronostic des malades à haut risque rythmique. Toujours plus performant dans la protection des patients et de plus en plus sophistiqué avec des thérapies adaptatives, le défibrillateur s'est imposé en quelques années comme le traitement de référence des malades à haut risque de complications rythmiques avec ou sans antécédent d'arythmie ventriculaire grave. Pourtant malgré les prouesses technologiques dans la sécurisation du matériel et l'élaboration d'algorithmes subtils de discrimination, il n'en reste pas moins un système invasif et fragile qui n'est pas infallible. Ses complications ne sont pas rares et s'avèrent préoccupantes par leur impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des malades.

Dans les consensus américains (1) et européens (2) la pose prophylactique du défibrillateur est une recommandation de classe 1 chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une altération de la fonction systolique du ventricule gauche. Pourtant, bien que le bénéfice soit incontestable dans la cardiopathie ischémique, il reste plus discuté dans la CMD et son indication repose sur des études anciennes de plus d'une dizaine d'années (CAT(3), AMIOVIRT(4), DEFINITE(5), SCD-HEFT(6)). Depuis, les progrès médicaux de la trithérapie neuro-hormonale et le développement de la resynchronisation cardiaque ont révolutionné le pronostic de ces malades avec un recul de la mortalité cardio-vasculaire et une réduction des complications rythmiques graves.

A travers ce travail, nous avons cherché à évaluer le risque rythmique et les bénéfices du défibrillateur implanté en prévention primaire chez des patients présentement atteints de CMD non ischémique avec de nouvelles données actualisées sur les progrès diagnostiques et thérapeutiques des dernières années. L'objectif secondaire était d'identifier les malades à haut risque rythmique qui en tireraient le plus de profit, tout en considérant ses complications potentielles.

**ETAT DES LIEUX DANS
L'EVALUATION PRONOSTIQUE
ET
LA PREVENTION RYTHMIQUE
DES CMD NON ISCHEMIQUES**

I. LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE :

Le terme de cardiomyopathie a été proposé pour la première fois en 1956 par Blunkerhorn et Gall, puis repris par Brigden en 1957 pour qualifier les pathologies cardiaques non ischémiques. Par définition, il regroupe l'ensemble des cardiopathies caractérisées par une altération structurelle et fonctionnelle du myocarde et secondaires soit à une anomalie génétique, soit à une lésion des cardiomyocytes, ou encore à une infiltration du myocarde, en l'absence de cardiopathie congénitale, de coronaropathie, de valvulopathie ou d'hypertension artérielle (HTA)(7).

En 1972 Goodwin et Oakley proposaient la première classification de cette grande famille en définissant trois sous-groupes de cardiomyopathies : dilatée, restrictive, et obstructive (8).

Les progrès de la génétique avec l'identification de mutations pathogènes, l'évolution phénotypique et les avancées diagnostiques ont rapidement étoffé cette classification en ajoutant notamment les catégories de non compaction du ventricule gauche (VG) et de dysplasie arrythmogène du ventricule droit (DAVD), associées ou non à une composante familiale (9)(10) (Figure 1). Cette classification qui rassemble un vaste groupe de pathologies myocardiques complexes et intriquées, est en perpétuelle révision.

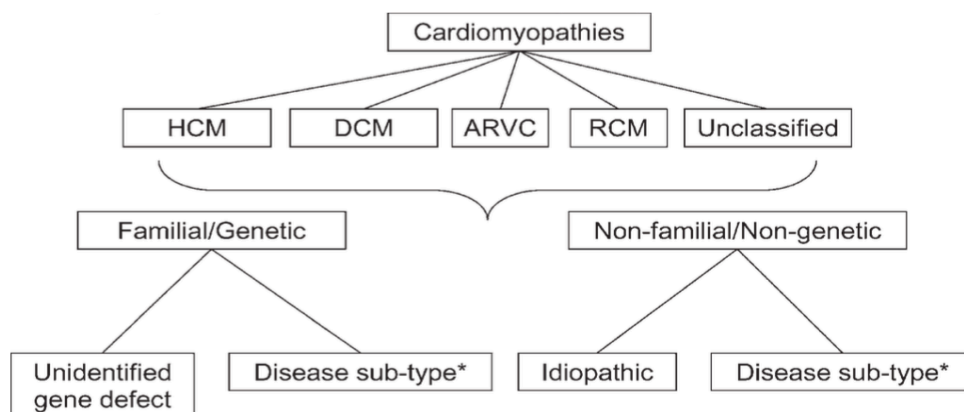


Figure 1 : Classification des cardiomyopathies *Elliott et al. 2008 Société Européenne de Cardiologie (ESC)*

ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy ; DCM, dilated cardiomyopathy ; HCM, hypertrophic cardiomyopathy ; RCM, restrictive cardiomyopathy

A. DEFINITION :

La cardiomyopathie dilatée est un sous-groupe de cette vaste et riche famille des cardiomyopathies. Elle se caractérise par la présence d'une dilatation du ventricule gauche (VG) ou bi-ventriculaire, associée à une dysfonction systolique du VG en l'absence de conditions anormales de charge (hypertension artérielle, valvulopathie, malformations) et de coronaropathie significative. L'association avec une dilatation et/ou un dysfonctionnement du ventricule droit (VD) peut être présente mais n'est pas nécessaire au diagnostic selon la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (7) (9).

B. EPIDEMIOLOGIE :

La cardiomyopathie dilatée est la plus fréquente des cardiomyopathies à travers le monde et la deuxième cause d'insuffisance cardiaque après les cardiopathies ischémiques.

Malgré les avancées diagnostiques des dernières décennies, l'incidence et la prévalence des cardiomyopathies dilatées restent encore approximatives et certainement sous-estimées dans les études de par le grand nombre de patients pauci ou asymptomatiques et l'imprécision des critères diagnostiques. Chez l'adulte, la prévalence de la CMD est estimée à 1 pour 2500 individus (11), et l'incidence à 7 cas pour 100 000 patients diagnostiqués par an (12), avec une prépondérance masculine nette (sexe ratio à 3) et un âge moyen au diagnostic de 54 ans.

C. ANATOMOPATHOLOGIE :

La CMD, quelle qu'en soit l'étiologie, est caractérisée à l'échelle histologique par une perte des myofibrilles intracellulaires, une mort des myocytes et le développement d'une fibrose interstitielle. Ces éléments fibreux peuvent être le substrat d'arythmies ventriculaires graves avec un risque potentiel de mort subite (Figure 2).

En fonction de la cause originelle de la cardiopathie, on peut aussi retrouver des signes plus spécifiques tels que des infiltrats inflammatoires suggestifs de myocardite, ou encore une hypertrophie des myocytes très modérée dans la forme idiopathique et marquée dans la forme alcoolique par exemple.

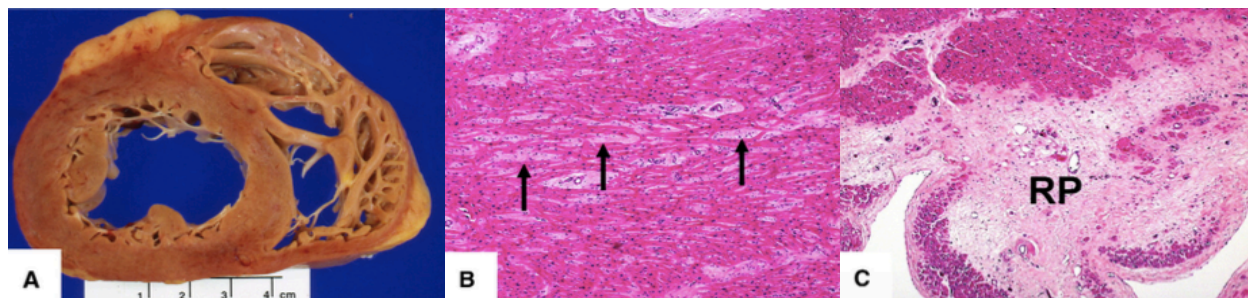


Figure 2. Analyse macroscopique et anatomopathologique de la CMD. *B.N. Bernaba et al. Cardiovascular Pathology 2010* (A) Section transverse d'un cœur atteint de CMD (B) Exemple de fibrose interstitielle (C) Exemple de remplacement fibreux

D. ETIOLOGIES :

La CMD regroupe un vaste ensemble de cardiopathies dont les causes comme le pronostic sont aussi multiples que variables (Figure 3). Classiquement on distingue les cardiomyopathies dilatées de cause génétique, dites familiales avec entre autre les laminopathies, des autres cardiopathies non génétiques (ESC 2016 (7)). Parmi ce groupe de CMD non génétiques on retient pour l'essentiel la cause infectieuse avec les myocardites, la cause toxique avec l'alcool en général, la cause iatrogène avec les thérapies anti-cancéreuses surtout (les anthracyclines, le trastuzumab, les immunomodulateurs entre autres), le péripartum et la cause dysimmunitaire (lupus érythémateux disséminé, sarcoidose, amylose,...). Malgré les progrès diagnostiques et l'accessibilité des examens complémentaires, encore beaucoup de CMD restent sans cause retrouvée et sont ainsi qualifiées de CMD idiopathiques.

E. PRONOSTIC :

Le pronostic de la CMD non ischémique reste réservé malgré les progrès pharmacologiques et le développement de la resynchronisation dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée. La CMD est la première cause de transplantation cardiaque et la deuxième cause de mort subite après les cardiopathies ischémiques. Le taux de mortalité est estimé entre 12 et 20% à 3 ans (13) avec 60% des décès secondaires à une insuffisance cardiaque réfractaire, 30% de mort subite, et 10% de complications thrombo-emboliques. Mais plus que la CMD en elle-même c'est la cause qui est le principal facteur pronostic évolutif, ce qui renforce l'intérêt du diagnostic étiologique.

Figure 3. Causes de cardiomyopathie dilatée d'après la dernière révision *Pinto et al. ESC 2016*

Group	Subtype disease or agent	Comments
Genetics		
Main genes associated with predominant cardiac phenotype:	Titin (TTN)	~20–25% of familial DCM; autosomal-dominant (AD) mode
	Lamin A/C (LMNA)	~6%; AD mode; associated with AVB and VA; can also cause Limb-Girdle myopathy
	Myosin heavy chain (MYH7)	~4%; AD mode
	Troponin T (TNNT2)	~2%; AD mode
	Myosin-binding protein C (MYBPC3)	~2%; AD mode
	RNA-binding Motif-20 (RBM20)	~2%; AD mode
	Myopalladin (MYPN)	~2%; AD mode
	Sodium channel alpha unit (SCN5A)	~2%; AD mode
	BaCl2-associated athanogene 3 (BAG3)	~2%; AD mode
	Phospholamban (PLN)	~1%; AD mode; low QRS voltage on ECG
Neuromuscular disorders		
	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	X-linked mode; CK elevation; paediatric patients
	Becker muscular dystrophy (BMD)	X-linked mode; CK elevation; paediatric or adult patients
	Myotonic dystrophy or Steinert (MD)	AD mode; AV block
Syndromic diseases		
	Mitochondrial diseases	Mitochondrial inheritance syndromic expression including skeletal myopathy
	Tafazin (TAZ/G4.5)	X-linked mode; paediatric patients; Barth syndrome
Drugs		
	Antineoplastic drugs	Anthracyclines; antimetabolites; alkylating agents; Taxol; hypomethylating agent; monoclonal antibodies; tyrosine kinase inhibitors; immunomodulating agents
	Psychiatric drugs	Clozapine, olanzapine; chlorpromazine, risperidone, lithium; methylphenidate; tricyclic antidepressants;
	Other drugs	Chloroquine; all-trans retinoic acid; antiretroviral agents; phenothiazines
Toxic and overload		
	Ethanol	Risk proportional to entity and duration of alcohol intake. Frequent good response after withdrawal
	Cocaine, amphetamines, ecstasy	Chronic users
	Other toxic	Arsenic; cobalt; anabolic/androgenic steroids
	Iron overload	Transfusions; haemochromatosis
Nutritional deficiency		
	Selenium deficiency	Rare, high frequency in some regions in China (Keshan disease)
	Thiamine deficiency (Beri-Beri)	Favoured by malnutrition, alcohol abuse. High-output dilated cardiac failure
	Zinc and copper deficiency	Possible contributors to DCM
	Carnitine deficiency	Paediatric patients
Electrolyte disturbance		
	Hypocalcemia, hypophosphatemia	
Endocrinology		
	Hypo- and hyper-thyroidism	
	Cushing/addison disease	
	Phaeochromocytoma	
	Acromegaly	
Infection		
	Viral (including HIV), bacterial (including Lyme disease), mycobacterial, fungal, parasitic (Chagas disease)	DCM caused by infectious myocarditis. Atrio-ventricular block (AVB) in Lyme disease. Chagas' disease: DCM develops after a long latent infection
Auto-immune diseases		
Organspecific		
	Giant-cell myocarditis (GCM)	Multinucleated giant cell; frequent AV block and ventricular arrhythmia
	Inflammatory DCM	DCM caused by biopsy-proven, non-infectious myocarditis
Not organ specific		
	Polymyositis/dermatomyositis; Churg–Strauss syndrome; Wegener's granulomatosis; systemic lupus erythematosus, sarcoidosis	In cardiac sarcoidosis there is granulomatous myocarditis; AV block is frequent DCM is possible but uncommon in these diseases
Peripartum		
		Risk factors: multiparity, African descent, familial DCM, autoimmunity

II. LES PRINCIPALES CAUSES DE CMD ET LEUR PRONOSTIC EVOLUTIF :

A. LES LAMINOPATHIES :

La prévalence des cardiomyopathies dilatées d'origine familiale représenterait entre 20% et 48% des cardiomyopathies dilatées (14) avec une fréquence encore probablement sous-estimée. Sur les données des dernières révisions ESC 2016 (7) le diagnostic de CMD familiale repose soit sur l'identification d'au moins deux cas familiaux avérés, au premier ou second degré, de CMD ou de cardiomyopathie hypokinétique non dilatée, soit sur la présence chez le cas index d'un parent au premier degré décédé de mort subite avant l'âge de 50 ans et atteint de CMD.

La découverte de plusieurs cas familiaux, et les progrès des techniques de séquençage d'ADN ont permis d'identifier plus d'une cinquantaine de gènes impliqués dans ces formes familiales, et dont certains sont communs aux cardiomyopathies hypertrophiques. Il s'agit de gènes codant pour des protéines du cytosquelette (dystrophine, desmine), du sarcomère (chaîne lourde de la β myosine, troponine), ou encore de l'enveloppe nucléaire (lamine, emerine) des cardiomyocytes (15). A l'heure actuelle, la majorité de ces mutations ne concerne finalement qu'une minorité de cas (< 5%), de nombreuses mutations étant propres à une seule famille (16).

Les laminopathies sont un groupe hétérogène de maladies génétiques secondaires à des mutations du gène LMNA codant pour les lamines A et C. Elles sont l'une des principales causes de cardiomyopathies familiales.

1. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence réelle des laminopathies est difficile à appréhender en raison notamment de la méconnaissance fréquente du diagnostic. Chez les patients porteurs de CMD, elle est estimée entre 5% et 7% et entre 33 et 45% lorsque des troubles conductifs y sont associés (17) (18).

2. GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE :

Les laminopathies sont dues à des mutations sur le gène LMNA situé sur le chromosome 1, codant pour des protéines de la membrane nucléaire d'expression ubiquitaire : les lamines A et C. Plus de 450 mutations du gène LMNA sont aujourd'hui rapportées. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant dans la majorité des cas mais les néomutations sont aussi fréquentes, responsables alors de cas sporadiques.

Les lamines sont les principaux éléments constitutifs de la lamina nucléaire. Les mutations entraînent une désorganisation de l'enveloppe nucléaire responsable d'une plus grande fragilité aux contraintes mécaniques. Les conséquences prédominent dans les tissus les plus sollicités, au premier plan les muscles striés cardiaques et squelettiques, mais aussi les tissus nerveux et adipeux.

3. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

Il existe une grande variabilité dans l'expression des phénotypes cardiaques mais la séquence évolutive pathologique est relativement similaire entre les différents cas de laminopathies connues.

D'abord apparaissent précocement chez l'adulte jeune, entre 20 et 30 ans, des troubles conductifs avec ou sans trouble du rythme supra-ventriculaires associés, alors que la fonction ventriculaire gauche est normale ou sub-normale et le patient pauci ou asymptomatique. Secondairement les troubles conductifs s'aggravent, le plus souvent sous forme de bloc auriculo-ventriculaire de haut grade nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque (pace-maker ou Défibrillateur), associés à l'apparition d'une CMD. Surviennent ensuite des troubles du rythme ventriculaire graves concernant la quasi-totalité des patients au-delà de 30 ans et responsables d'un taux élevé de mort subite. Enfin, plus tardivement apparaît une dysfonction systolique sévère pouvant aboutir à un tableau d'insuffisance cardiaque terminale et concernant près de 64% des patients au-delà de 50 ans (19) (Figure 4).

Plusieurs atteintes neuro-musculaires très différentes peuvent être associées à la CMD dans les laminopathies. Parmi elles, on retrouve la dystrophie d'Emery-Dreyfuss, la neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth, la dysplasie acro-mandibulaire, et la lipodystrophie familiale type Dunnigan, entre autres (20).

Enfin la pénétrance de la maladie est variable en fonction de l'âge avec 68% de patients atteints à 39 ans, 86% à 59 ans, et 100% pour les plus de 60 ans (21) (Figure 4).

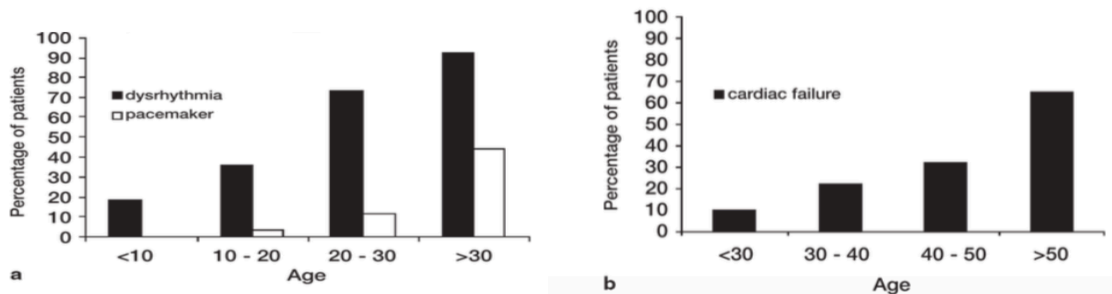


Figure 4. Pénétrance âge-dépendant des complications évolutives dans la laminopathie Jop H. van Berlo et al. 2005 *J Mol Med* (a) Pénétrance âge-dépendant des arythmies et de l'implantation de pacemaker (b) Pénétrance âge-dépendant de l'insuffisance cardiaque

4. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de laminopathie doit être évoqué devant tout tableau de CMD :

- s'inscrivant dans un contexte familial de pathologie neuromusculaire, de mort subite, ou de CMD (bien que leur absence ne permette pas d'éliminer le diagnostic, les formes sporadiques étant aussi fréquentes) ;
- et/ou associé(s) à des troubles du rythme supraventriculaires, ventriculaires, conductifs (BAV, dysfonction sinusale, bloc intraventriculaire), avec ou sans dysfonction systolique associée,
- et/ou associé(s) à des atteintes neuromusculaires, même minimales.

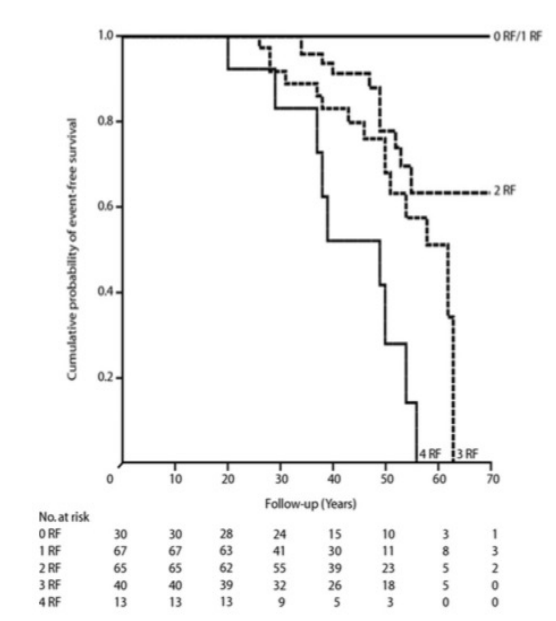
Un interrogatoire exhaustif et une enquête familiale minutieuse associée à l'élaboration d'un arbre généalogique, sont les éléments essentiels du diagnostic. Ils doivent être complétés par la recherche de mutation des gènes LMNA chez tout patient atteint de CMD avec des antécédents de CMD familiale avérée et/ou de mort subite au premier ou deuxième degré, ou présentant simplement des signes suspects de cas sporadique tels qu'un BAV ou une élévation des CPK par exemple (ESC 2011(15) et Révisions ESC 2016 (7)).

5. PRONOSTIC :

Le pronostic évolutif des CMD liées aux laminopathies est péjoratif avec 40 à 50% de mort subite, et 12% de décès sur insuffisance cardiaque terminale (19). L'étude de Van Rijsingen et al. publiée en 2012 avait permis d'identifier 4 facteurs de risque indépendants de troubles du rythme ventriculaire graves sur lesquels s'appuient les recommandations actuelles d'implantation prophylactique du défibrillateur : la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 45%, le sexe masculin, de la tachycardie ventriculaire non soutenue sur le Holter ECG, et le type de mutation (insertion, délétion et autres variants tronqués)(22)(Figure 5). Dans une étude suédoise plus récente de 2014, l'allongement de l'intervalle PR était le meilleur facteur prédictif retrouvé d'arythmies ventriculaires graves (23).

Le pronostic est aussi bien plus sombre que pour le reste des cardiomyopathies familiales, et que les autres CMD avec une survie sans événement cardio-vasculaire majeur à 45 ans de l'ordre de 31% seulement, contre 71% pour les autres patients (14).

Figure 5. Courbe Kaplan-Meier de survie sans événements pour les 4 facteurs de risque Van Rijsingen et al. 2012 JACC



Kaplan-Meier event-free survival stratified by 4 independent risk factors (RF): nonsustained ventricular tachycardia, left ventricular ejection fraction <45% at the first visit to the cardiologist, being male, and non-missense mutations (ins-del/truncating or mutations affecting splicing). Event: occurrence of malignant ventricular arrhythmias, defined as appropriate implantable cardioverter-defibrillator treatment, cardiopulmonary resuscitation, or sudden cardiac death.

B. LA CMD TOXIQUE AUX ANTHRACYCLINES :

Les anthracyclines, tels que la doxorubicine, l'épirubicine et la daunorubicine, sont utilisées avec succès depuis les années 1960 dans le traitement de diverses hémopathies et cancers solides chez l'enfant comme chez l'adulte. Leur usage est néanmoins limité par leur toxicité cardiaque avérée et grave dont la principale complication est l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée avec apparition d'insuffisance cardiaque. Ce problème est d'autant plus préoccupant pour les années à venir que 50% environ des enfants ayant survécu à un cancer entre 1974 et 1990 étaient traités par des anthracyclines.

1. EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients exposés aux anthracyclines est croissante avec les doses cumulatives reçues. Elle est mesurée entre 3 et 5% chez les patients ayant eu des doses cumulatives > 450 mg/m², entre 7 et 26% pour des doses > 550 mg/m², et entre 18 et 48% pour des doses > 700mg/m² (24). Par ailleurs parmi des patients âgés de plus de 65 ans et traités avec des doses standards d'anthracycline, l'incidence de l'insuffisance cardiaque est estimée à 10%(25).

Le principal facteur de risque est la dose totale cumulée d'anthracyclines, avec une incidence exponentielle des cardiopathies toxiques en rapport avec l'augmentation de dose cumulée. Ces constatations ont conduit à fixer la dose de 550 mg/m² de doxorubicine comme limite supérieure. L'épirubicine, analogue de la doxorubicine, est moins toxique, avec une dose maximale tolérée plus importante à 900 mg/m² (26). L'âge avancé (> 65 ans), une cardiopathie sous-jacente, l'HTA, l'association avec d'autres chimiothérapies ou radiothérapies médiastinales sont d'autres facteurs de risque identifiés (25).

2. *COMPLICATIONS CARDIAQUES DES ANTHRACYCLINES :*

Les complications aiguës aux anthracyclines surviennent pendant l'administration du produit, dans les heures ou bien pendant la première semaine qui la suivent. Elles sont relativement fréquentes (de l'ordre de 40%), mais rarement symptomatiques (1% à peine) et de manifestations multiples (tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque aiguë, rare cas de myopéricardite ou d'arythmies ventriculaires). Ces symptômes s'amendent rapidement à l'arrêt du traitement ; ne semblent liés ni à la dose ni au schéma d'administration du traitement et n'imposent pas l'arrêt définitif du traitement.

La forme chronique est quant à elle, plus fréquente et grave. Elle est marquée par une évolution insidieuse et dose-dépendante vers une myocardiopathie dilatée dégénérative, responsable d'insuffisance cardiaque congestive possiblement mortelle ou nécessitant le recours à des thérapeutiques spécifiques telles que la transplantation cardiaque. Le délai de survenue de cette toxicité cardiaque chronique est variable allant de l'année suivant l'arrêt du traitement à une vingtaine d'années (médiane à 7 ans après traitement) (27).

3. *PRONOSTIC :*

Si la dysfonction VG secondaire aux anthracyclines est diagnostiquée et prise en charge précocement, les patients récupèrent généralement une bonne fonction systolique (25). Par contre si le diagnostic est tardif, fait à un stade avancé de la maladie, l'insuffisance cardiaque est alors souvent difficile à traiter et le pronostic des malades relativement sombre avec une mortalité de 60% à 2 ans (28). En ce sens, les patients traités par anthracyclines doivent rigoureusement être suivis par ETT régulières. En cas de réduction de plus de 10% de la FEVG par rapport à la mesure de référence du malade, ou de dégradation en dessous de 50% (limite basse spécifiquement définie pour la CMD aux anthracyclines), l'initiation des traitements référents de l'insuffisance cardiaque (IEC/ARAII et Bêta-Bloquants) est alors recommandée, et les anthracyclines sont stoppées, contre-indiquées à vie (25).

C. LA CMD TOXIQUE ALCOOLIQUE :

L'alcool, consommé avec modération (1 à 2 verres par jour), a un effet reconnu comme protecteur contre la survenue des événements cardio-vasculaires. Par contre par excès il est délétère et cardiotoxique entre autre, avec des modifications structurelles et fonctionnelles des cardiomyocytes responsables de dommages myocardiques potentiellement graves.

1. EPIDEMIOLOGIE :

La consommation excessive d'alcool est la cause principale de cardiomyopathie dilatée non ischémique dans les pays occidentaux. Sa prévalence est variable, entre 3 et 40% chez les hommes et 14% chez les femmes (29). Depuis plusieurs années son incidence est en constante augmentation expliquée par l'évolution des modes de consommation, la féminisation et le rajeunissement des consommateurs.

2. DIAGNOSTIC :

Il s'agit d'une CMD longtemps asymptomatique. Au-delà de 5 ans de consommation alcoolique excessive (> 7 verres par jour ou 90 g) commencent à apparaître des altérations myocardiques visibles à l'échographie cardiaque, mais asymptomatiques ou paucisymptomatiques. Secondairement, en général au-delà de 15 ans de consommation excessive, surviennent les signes habituels de l'insuffisance cardiaque généralement associés à d'autres atteintes d'organes (cirrhose, neuropathie périphérique etc).

Le diagnostic de cardiomyopathie dilatée alcoolique est difficile et compliqué d'une part par la présence fréquente de facteurs de risque confondant d'autres causes de cardiomyopathies, et d'autre part par l'absence de signes cliniques ou paracliniques spécifiques. Pour toutes ces raisons la CMD alcoolique est un diagnostic d'élimination (30). Il repose alors sur un contexte clinique évocateur marqué par une intoxication alcoolique chronique et excessive (> 10 à 15 ans), et l'élimination des diagnostics différentiels dont le principal reste la coronaropathie.

3. PRONOSTIC :

L'intoxication alcoolique a deux principales complications cardiaques : un effet proarythmogène (arythmie supra-ventriculaire surtout), et/ou l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée et une insuffisance cardiaque secondaire. Il existe par ailleurs des risques de troubles conductifs mais relativement rares.

L'atteinte cardiaque est l'une des principales causes de décès chez les patients alcooliques. En l'absence d'arrêt de la consommation, on estime à 50% la mortalité à 4 ans du diagnostic (31).

Néanmoins le pronostic de cette cardiomyopathie alcoolique reste meilleur que celui des autres causes de CMD en cas de sevrage complet ou partiel (< 80 g/jour) (32) (Figure 6). L'abstinence permet non seulement de stopper la progression de la maladie, mais aussi possiblement d'inverser les altérations structurales et fonctionnelles myocardiques et normaliser la fonction VG.

Malheureusement chez les patients atteints de cardiomyopathie alcoolique très évoluée, les dégradations myocardiques sont irréversibles, le processus pathologique local et la dégradation du ventricule gauche continuent d'évoluer à leur propre compte malgré l'abstinence et les thérapeutiques médicamenteuses spécifiques (30).

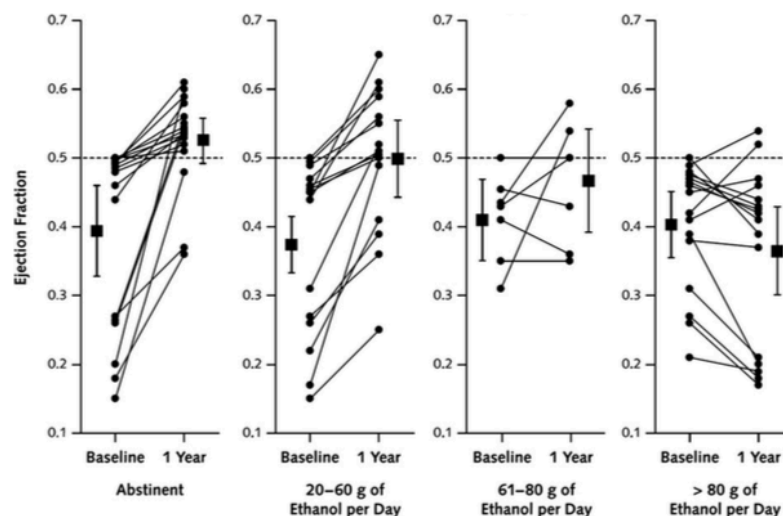


Figure 6. Evolution de la FEVG chez des patients atteints de CMD alcoolique, en fonction de la dose d'alcool consommée pendant la première année de l'étude. *Anil George et al. 2011 Journal of Cardiac failure*

D.LA CMD RYTHMIQUE :

1. DEFINITION :

La cardiomyopathie rythmique est une forme de cardiomyopathie dilatée induite par une tachycardie supra-ventriculaire ou, rarement, ventriculaire, et caractérisée par une dysfonction systolique avec dilatation du VG, potentiellement réversible après contrôle ou régularisation de la fréquence ventriculaire. Elle peut soit être inaugurale soit se greffer sur une cardiopathie préexistante.

Le diagnostic de cardiomyopathie rythmique est toujours rétrospectif sur l'amélioration hémodynamique et sur la normalisation de la FEVG après le contrôle de la fréquence cardiaque (33). Il s'agit aussi d'un diagnostic d'élimination.

2. EPIDEMIOLOGIE :

En raison de son diagnostic rétrospectif son incidence est encore mal connue et certainement sous-évaluée. D'après plusieurs essais publiés à partir de patients atteints de fibrillation auriculaire, on estime l'incidence de la cardiomyopathie rythmique entre 25% et 75% avec un degré variable de dysfonction ventriculaire gauche (34).

Les arythmies causales des cardiomyopathies rythmiques sont le plus souvent supra-ventriculaires telles que la fibrillation atriale pour l'essentiel, ou le flutter auriculaire, la tachycardie atriale, et la tachycardie par réentrée intranodale. Les arythmies ventriculaires idiopathiques telles que la tachycardie ventriculaire soutenue sont rarement en cause, notamment par leur mauvaise tolérance hémodynamique rapide limitant l'évolution vers une persistance ou une chronicisation de l'arythmie.

Le temps d'installation de la cardiomyopathie rythmique est variable et dépend en partie de la présence ou non d'une cardiopathie sous-jacente.

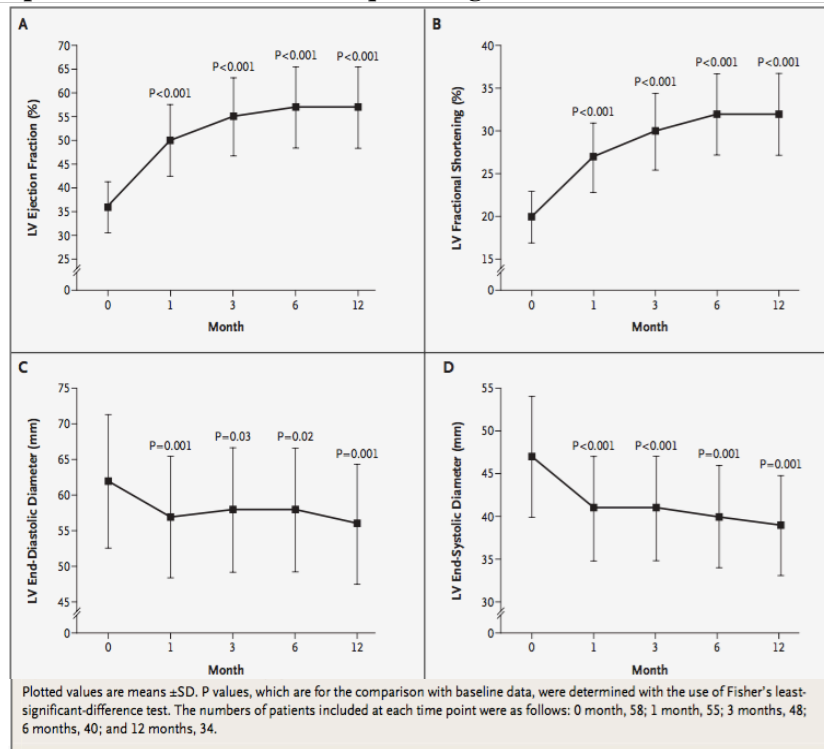
3. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de cardiomyopathie rythmique doit être évoqué chez tout patient porteur d'une arythmie chronique et présentant une insuffisance cardiaque congestive, en présence ou non de cardiopathie sous-jacente (33). Il n'y a pas d'examens complémentaires spécifiques pour poser le diagnostic de cardiomyopathie rythmique. La confirmation diagnostique est essentiellement rétrospective, et repose sur l'amélioration hémodynamique et la normalisation de la FEVG après le contrôle de la fréquence cardiaque.

4. PRONOSTIC :

Il s'agit d'une cardiomyopathie de bon pronostic, résolutive dans la majorité des cas après la correction de la fréquence ventriculaire, même en présence de cardiopathie sous-jacente (35)(36) (Figure 7). Le délai de récupération myocardique après le contrôle de l'arythmie varie de quelques jours à quelques mois. En moyenne, il est estimé à 3 mois, mais peut être prolongé jusqu'à 12 mois en cas de cardiopathie sous-jacente notamment.

Figure 7. Evolution de la fonction systolique et des dimensions du VG après ablation chez des patients insuffisants cardiaques congestifs Hsu et al. 2016 NEJM



E. LA MYOCARDITE :

1. DEFINITION :

La myocardite se définit par une atteinte inflammatoire du myocarde, histologiquement caractérisée par un infiltrat de cellules inflammatoires (des lymphocytes le plus souvent, parfois des macrophages, éosinophiles, cellules géantes) avec des plages de nécrose myocytaire et de fibrose, avec l'absence de maladie coronarienne. Elle peut évoluer à long terme vers une cardiomyopathie dilatée.

2. EPIDEMIOLOGIE :

La grande hétérogénéité clinique et paraclinique des myocardites rend son diagnostic difficile et l'estimation de sa prévalence au sein des CMD compliquée (37)(38). Sur une large série de CMD idiopathiques, des données biopsiques avaient permis d'objectiver 9% de myocardite (28).

L'extension récente des indications de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque dans le bilan de la CMD facilite le diagnostic.

3. ETIOLOGIES :

Les myocardites peuvent être secondaires à une atteinte cardiaque d'origine infectieuse, toxique, allergique ou encore s'intégrer dans une maladie de système (37) (Figure 8).

1. Infectious myocarditis	
Bacterial	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella</i>
Spirochaetal	<i>Borrelia (Lyme disease), Leptospira (Weil disease)</i>
Fungal	<i>Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix</i>
Protozoal	<i>Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania</i>
Parasitic	<i>Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium</i>
Rickettsial	<i>Coxiella burnetii (Q fever), R. rickettsii (Rocky Mountain spotted fever), R. tsutsugamushi</i>
Viral	RNA viruses: Coxsackieviruses A and B, echoviruses, polioviruses, influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, Chikungunya virus, Junin virus, Lassa fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus-1 DNA viruses: adenoviruses, parvovirus B19, cytomegalovirus, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus
2. Immune-mediated myocarditis	
Allergens	Tetanus toxoid, vaccines, serum sickness Drugs: penicillin, cefaclor, colchicine, furosemide, isoniazid, lidocaine, tetracycline, sulfonamides, phenytoin, phenylbutazone, methyl dopa, thiazide diuretics, amitriptyline
Alloantigens	Heart transplant rejection
Autoantigens	Infection-negative lymphocytic, infection-negative giant cell Associated with autoimmune or immune-oriented disorders: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Churg-Strauss syndrome, Kawasaki's disease, inflammatory bowel disease, scleroderma, polymyositis, myasthenia gravis, insulin-dependent diabetes mellitus, thyrotoxicosis, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, rheumatic heart disease (rheumatic fever)
3. Toxic myocarditis	
Drugs	Amphetamines, anthracyclines, cocaine, cyclophosphamide, ethanol, fluorouracil, lithium, catecholamines, hemetine, interleukin-2, trastuzumab, clozapine
Heavy metals	Copper, iron, lead (rare, more commonly cause intramyocyte accumulation)
Miscellaneous	Scorpion sting, snake, and spider bites, bee and wasp stings, carbon monoxide, inhalants, phosphorus, arsenic, sodium azide
Hormones	Phaeochromocytoma, vitamins: beri-beri
Physical agents	Radiation, electric shock

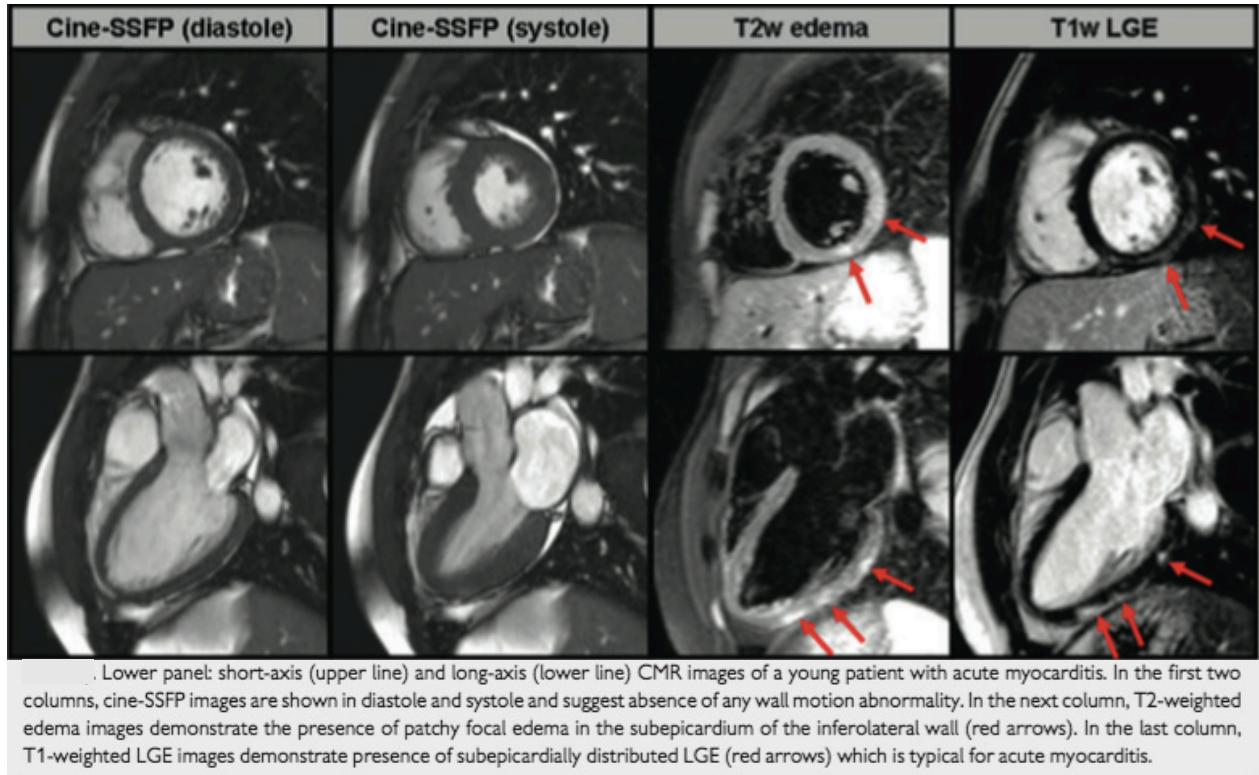
Figure 8. Causes de myocardite ou cardiomyopathie inflammatoire *Caforio et al. 2013 ESC*

4. DIAGNOSTIC :

La confirmation diagnostique repose sur la biopsie myocardique considérée comme le gold standard d'après les dernières recommandations des sociétés européennes (39) et américaines. Néanmoins cela reste un examen invasif avec des complications potentiellement graves, et dont la sensibilité comme la spécificité sont limitées par le caractère souvent focal et sous-endocardique des lésions histologiques. De sorte qu'en pratique quotidienne, le diagnostic repose sur l'IRM cardiaque (critères de « Lake Louise »), imagerie la plus sensible dans l'identification des lésions et véritable alternative à la biopsie myocardique(40)(39) (Figure 9).

Enfin le dosage des sérologies virales n'est pas recommandé en pratique quotidienne en raison de son utilité médiocre dans le diagnostic de la myocardite, de sa faible sensibilité et spécificité (ESC de 2013(39)).

Figure 9. Diagnostic de myocardite à l'IRM cardiaque *Caforio et al. 2013 ESC*



5. PRONOSTIC :

Les principales complications de la myocardite sont triples : rythmiques avec un risque d'arythmie ventriculaire et de mort subite, conductives avec la survenue de bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (surtout la myocardite à cellules géantes, et la sarcoïdose), et hémodynamique par son risque évolutif vers une cardiomyopathie dilatée et l'insuffisance cardiaque.

En 1995, Mason rapportait un taux de mortalité de 20% à 1 an et 56% à 4,3 ans (41). Grâce aux avancées thérapeutiques et à l'implantation des défibrillateurs, ces chiffres se sont améliorés avec une mortalité aujourd'hui évaluée à 28%, dont 13% de mort subite, à 12 ans (42). Le pronostic des myocardites à cellules géantes reste néanmoins sombre avec une survie estimée à < 20% à 5 ans.

Le pronostic à long terme de la maladie est inversement proportionnel à la sévérité initiale de l'atteinte avec une survie supérieure à 90 % à 10 ans pour les myocardites fulminantes contre moins de 45 % pour les myocardites aiguës (43)(42).

F. LA CMD IDIOPATHIQUE :

1. DEFINITION :

La CMD idiopathique est une CMD dont les explorations complémentaires n'ont pas permis de trouver de cause à l'atteinte cardiaque. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination qui dépend de l'exhaustivité et des performances diagnostiques du bilan étiologique réalisé.

2. EPIDEMIOLOGIE :

La CMD idiopathique est la principale cause d'insuffisance cardiaque après la cardiopathie ischémique et hypertensive. Sa prévalence est estimée à 36 cas pour 100 000 personnes.

La proportion de CMD idiopathique représente 50% des cas de CMD (44). Pourtant sur les données d'enquête familiale rigoureuse et la réalisation de bilan génétique étendu, plusieurs auteurs ont mesuré entre 20 et 48% de CMD familiales au sein de ce groupe idiopathique (14). Aussi dans une étude plus récente la réalisation de l'IRM cardiaque systématique avait permis d'identifier la cause de la CMD pour 5% des CMD classées comme idiopathique avec 2 cas de non compaction du VG, 2 cas de myocardites et 1 amylose cardiaque (45).

3. PRONOSTIC :

Dans les années 84, Gazzani et al. décrivaient un pronostic effroyable pour ce groupe de CMD non ischémique avec 50% de mortalité à 2 ans du diagnostic (46). Depuis l'amélioration des performances diagnostiques, les progrès thérapeutiques, ainsi que l'implantation prophylactique des défibrillateurs ont permis d'améliorer en partie le pronostic de ces malades avec un recul de la mortalité à 15% à 7 ans (47).

III. EXPLORATION DIAGNOSTIQUE DE LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE :

L'enjeu pronostique et thérapeutique de la cardiomyopathie dilatée repose sur son diagnostic étiologique. Par défaut d'un interrogatoire abouti et d'investigations exhaustives, beaucoup de cardiomyopathies dilatées sont considérées, à tort, comme idiopathiques. En ce sens les dernières recommandations de 2016 (7) insistent sur l'importance de la démarche étiologique avec un interrogatoire rigoureusement mené du patient et de sa famille sur plusieurs générations, l'élaboration d'un arbre généalogique et la réalisation d'explorations exhaustives, hiérarchisées et orientées par la clinique.

A.L'ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE COMME EXAMEN DIAGNOSTIQUE DE REFERENCE :

Le diagnostic de cardiomyopathie dilatée repose sur l'échographie transthoracique (ETT), examen de première intention rapidement disponible et facilement réalisable qui retrouve une dilatation associée à une dysfonction ventriculaire gauche ou biventriculaire (Figure 10) avec ou sans altération de la fonction diastolique.

Les recommandations européennes de 2016 (2) définissent la FEVG normale comme $\geq 50\%$. Elle est dite modérément altérée entre 40% et 49%, altérée en dessous de 40%, et sévèrement altérée en dessous de 30%. La limite retenue pour la définition de la cardiomyopathie dilatée est $< 45\%$ (7).

La dilatation du VG se définit à l'échographie par une mesure du diamètre télédiastolique du VG (DTDVG) ≥ 60 mm ou > 32 mm/m², ou un volume > 97 mL/m² (48). Le ventricule gauche est décrit comme peu dilaté à partir de 32 mm/m² de DTDVG, moyennement dilaté au-delà de 35 mm/m² et sévèrement dilaté au-dessus de 37 mm/m².

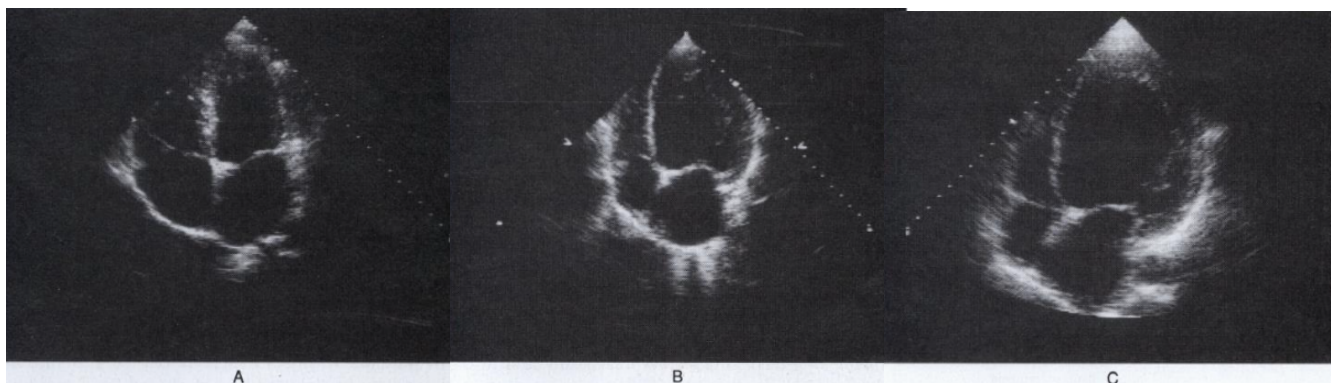


Figure 10. Diagnostic échographique de la CMD en coupe 4 cavités. *Dec al. 1994 N Engl J Med.*

A : Absence de mycardiopathie, B : mycardiopathie avec dilatation modérée (DTD : 60mm), C : mycardiopathie avec dilatation sévère (DTD : 86mm, FEVG = 18%).

B. EXAMENS RECOMMANDÉS EN PREMIÈRE INTENTION :

1. L'ELECTROCARDIOGRAMME :

Aussi simple que rapide, l'électrocardiogramme (ECG) est un élément informatif important dans l'orientation diagnostique. Son analyse rigoureuse permet de proposer des hypothèses étiologiques à la CMD telles qu'une maladie de système évoquée devant des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche associés à un microvoltage diffus par exemple, une cause ischémique ou une myocardite suspectées devant des troubles de la repolarisation localisés ou diffus et une cause génétique comme les laminopathies soupçonnées devant la présence de troubles conductifs (notamment BAV) chez le patient jeune surtout.

L'autre intérêt est thérapeutique, dans la discussion, notamment, de la restauration d'un rythme sinusal en cas de troubles du rythme supra-ventriculaire et l'implantation d'un système de resynchronisation cardiaque (bloc de branche complet > 150ms, Recommandation Classe I, A). Enfin, l'analyse de la fréquence cardiaque est un paramètre important pour la titration et l'optimisation des traitements chronotropes négatifs.

2. LE BILAN BIOLOGIQUE :

D'après les recommandations de l'ESC 2016 (7) et américaines de 2013 (49), le bilan biologique minimal de première intention regroupe un ensemble de dosages à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique. Il comprend alors :

- les CPK
- le bilan rénal,
- la protéinurie des 24h,
- le bilan hépatique,
- la numération formule sanguine,
- la ferritine et le fer sérique,
- la calcémie,
- la phosphatémie,
- le BNP,
- le bilan thyroïdien

3. L'ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE :

Au-delà de son intérêt diagnostique, cet examen non invasif permet aussi de rechercher l'étiologie de la CMD et ses complications éventuelles grâce à l'analyse rigoureuse de la cinétique segmentaire et des structures cardiaques (valves, péricarde, endocarde et myocarde). La qualité des acquisitions, sa simplicité d'utilisation et sa facilité d'accès en font un examen incontournable de première intention.

L'ETT a, par ailleurs, un intérêt majeur dans l'évaluation hémodynamique de la cardiomyopathie grâce à l'estimation des pressions de remplissage du VG et du VD, la taille et la compliance de la veine cave inférieure, et l'étude éventuelle d'une insuffisance mitrale (mécanisme, quantification, retentissement).

Enfin, sur ces données hémodynamiques et la mesure rigoureuse de la FEVG, l'ETT joue un rôle important dans l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque, et dans la discussion défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire.

Néanmoins chez les patients peu échogènes, cet examen reste peu contributif et insuffisant dans l'élaboration du diagnostic étiologique et la décision d'implantation du DAI. L'ETT peut alors être complétée par une IRM cardiaque en l'absence de contre-indication.

4. LA CORONAROGRAPHIE :

Le principal diagnostic différentiel de la CMD étant la coronaropathie, il est recommandé de rechercher cette pathologie chez tous patients de plus de 35 ans, et les moins de 35 ans porteurs de facteurs de risque cardiovasculaires ou d'antécédents familiaux cardiovasculaires précoces (7).

La coronarographie reste l'examen de référence. Mais en fonction du terrain et de la probabilité de coronaropathie la réalisation d'un coroscanner, ou d'une IRM cardiaque peut se discuter avec un intérêt particulier pour ce dernier dans la recherche de viabilité myocardique.

C. EXAMENS RECOMMANDÉS EN SECONDE INTENTION :

La réalisation des examens de seconde ligne doit être orientée par l'étiologie suspectée (50).

1. L'IRM CARDIAQUE :

L'IRM cardiaque par sa précision, la qualité de ses acquisitions et sa reproductibilité représente un outil performant dans l'étude anatomique et fonctionnelle cardiaque. Il constitue l'examen de référence pour la mesure des volumes, le calcul de la fraction d'éjection, et l'étude tissulaire myocardique (51)(44). Comme à l'ETT, les CMD sont caractérisées par une dilatation du VG ou bi-ventriculaire, associée à un amincissement pariétal, une augmentation de la masse VG avec une dysfonction systolique plus ou moins marquée. L'évaluation rigoureuse de la cinétique segmentaire, l'analyse des structures cardiaques mais aussi l'étude du rehaussement tardif permet ensuite de préciser l'étiologie de la CMD et éliminer une cause ischémique (Figure 11).

L'autre intérêt majeur de l'IRM cardiaque dans l'évaluation de la CMD reste la recherche de complications thromboemboliques (thrombus intracavitaire) et l'identification de plaque de fibrose myocardique, potentiel substrat arythmogène, par l'étude du rehaussement tardif.

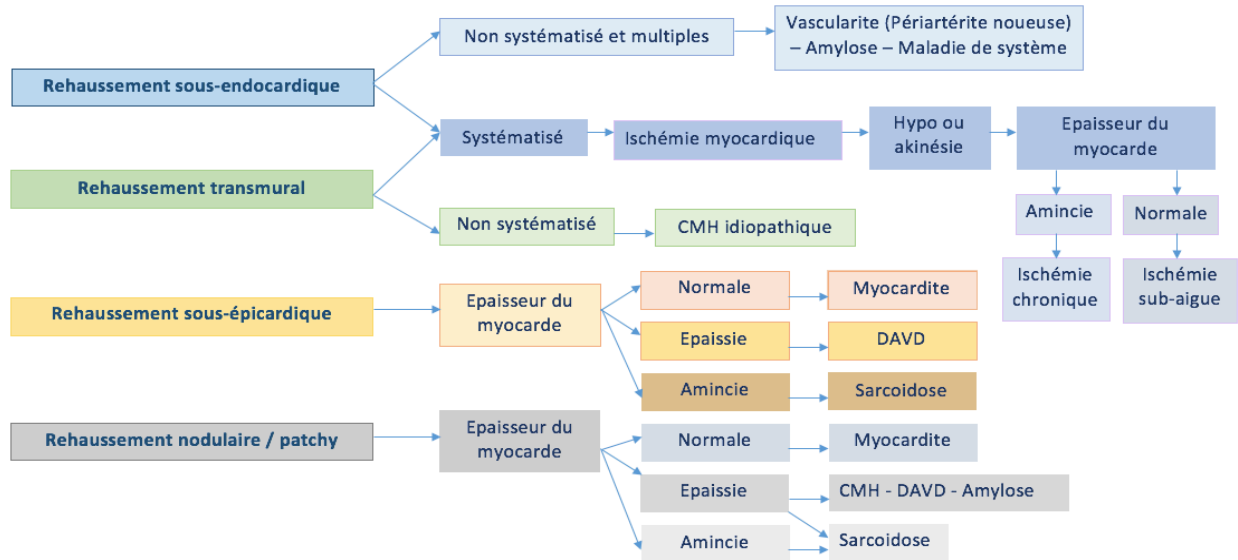


Figure 11. Caractéristiques du rehaussement tardif à l’IRM cardiaque selon l’étiologie de la cardiopathie et orientation diagnostique

Néanmoins son utilisation au quotidien reste restreinte par ses contre-indications et son accessibilité encore limitée dans certain centre, qui en font, aujourd’hui encore, un examen de seconde intention. Sur les données de l’ESC 2016 (2), l’IRM cardiaque est ainsi recommandée, dans l’insuffisance cardiaque en général, chez les patients peu échogènes, en cas de discordance de résultats entre deux techniques ou deux opérateurs, et si des mesures de référence sont nécessaires, par exemple dans la discussion d’implantation d’un DAI en prévention primaire, ou pour les chirurgies valvulaires. Concernant l’exploration spécifique de la CMD, Francone et al. ont récemment résumé les principales indications usuelles de l’IRM cardiaque (Figure 12).

Figure 12. Résumé des principales indications actuelles de l’IRM cardiaque dans l’exploration de la CMD Francone et al. 2014 ISRN Radiology

- (1) differential diagnosis between ischaemic and non-ischaemic forms;
- (2) preimplantation of cardiac resynchronization therapy (CRT);
- (3) detection of intracavitary thrombi;
- (4) evaluation of global biventricular function (pre-treatment and follow-up);
- (5) differential diagnosis in nonischaemic forms;
- (6) prognostic stratification which is still regarded as an investigational field of interest in this clinical setting (see the next paragraph).

2. LA BIOPSIE MYOCARDIQUE :

La biopsie myocardique est un examen invasif dont la sensibilité et la spécificité limitées par le caractère souvent focal des lésions ainsi que les complications potentielles (perforation et tamponnade dans à 0,1 à 0,5%), en font un examen de seconde intention avec des indications restreintes et une utilisation réduite en pratique quotidienne. Sa seule indication privilégiée reste pour le diagnostic de myocardite couplée à une analyse immunohistochimique et une PCR virale, où elle est considérée, sur les dernières recommandations des sociétés européennes et américaines(39)(49), comme le gold standard (Figure 13). Mais en pratique quotidienne, même dans ce contexte, la biopsie est souvent abandonnée au profit de l'IRM cardiaque.

Sur toutes ces données, les derniers consensus d'experts ont statué sur les indications de la biopsie myocardique et restreint son utilisation aux situations suivantes (52) :

- la myocardite fulminante,
- le choc cardiogénique d'installation rapide, en moins de 15 jours associé à un VG de taille normale ou dilatée sans cause retrouvée,
- l'insuffisance cardiaque évoluant depuis 15 jours à 3 mois sans étiologie retrouvée avec une dilatation du ventricule gauche, une arythmie ventriculaire, ou encore un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré ne répondant pas au traitement spécifique
- la suspicion clinique de maladie métabolique ou infiltrative ne pouvant pas être confirmée par d'autres examens.

Sa réalisation guidée par les résultats de l'IRM cardiaque permet d'améliorer ses performances diagnostiques.

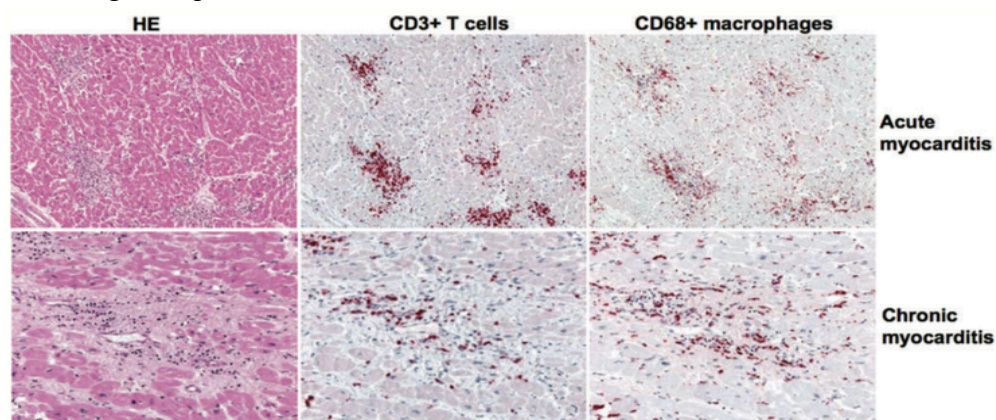


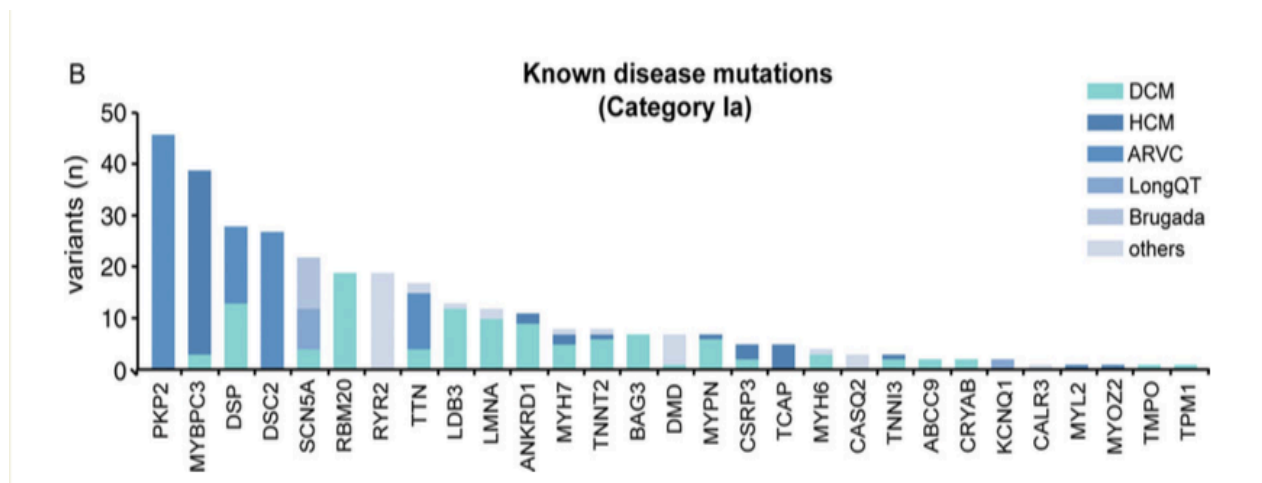
Figure 13. Données histopathologiques et immunopathologiques de biopsie myocardique dans le cas de myocardite aigue et d'une myocardite chronique *Caforio et al. 2013 ESC*

3. LES TESTS GENETIQUES :

Malgré sa faible rentabilité dans la CMD, l'intérêt du bilan génétique consiste à confirmer le diagnostic, évaluer le risque d'arythmie ventriculaire grave et faciliter le dépistage familial. Ainsi d'après le consensus d'experts de 2011 (15) et la révision consensuelle de 2016 (7), la réalisation du bilan génétique est recommandée pour tout patient atteint de CMD avec soit des antécédents familiaux de CMD et/ou de mort subite avérés, soit présentant simplement des signes suspects de cas sporadiques tels qu'un BAV ou une élévation des CPK associée, par exemple (Figure 14).

Le bilan génétique de première intention comprend la recherche des mutations des cinq principaux gènes codant pour les protéines du sarcomère : MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, et du gène LMNA pour les laminopathies (et parfois de la desmine). Ce bilan peut être complété en seconde intention par une technique de séquençage à haut débit, dite « séquençage Sanger » qui recherche des mutations sur 45 gènes communs aux cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) et aux CMD dont le gène codant pour la protéine Titine (Figure 15).

Figure 15. Graphique de distribution illustrant la répartition des mutations pathologiques identifiées dans les CMD et réalisé à partir d'une cohorte de patients atteints de CMD Haas et al. 2015 ESC



DCM : Dilated cardiomyopathy ; HCM : Hypertrophic cardiomyopathy ; ARVC : Arrhythmogenic right ventricular dysplasia ;

En cas de mutation identifiée chez un cas index, le dépistage familial sera proposé avec la recherche spécifique de la mutation objectivée (classe I). Chez le mineur, le dépistage est très réglementé et proposé généralement à l'âge théorique d'apparition de la maladie (12 ans en moyenne) sous réserve d'un bénéfice préventif prévisible (prévention, éducation, thérapeutique etc). La réalisation des tests génétiques est alors pratiquée avec l'accord des représentants légaux, après une consultation multidisciplinaire avec un généticien et un psychologue.

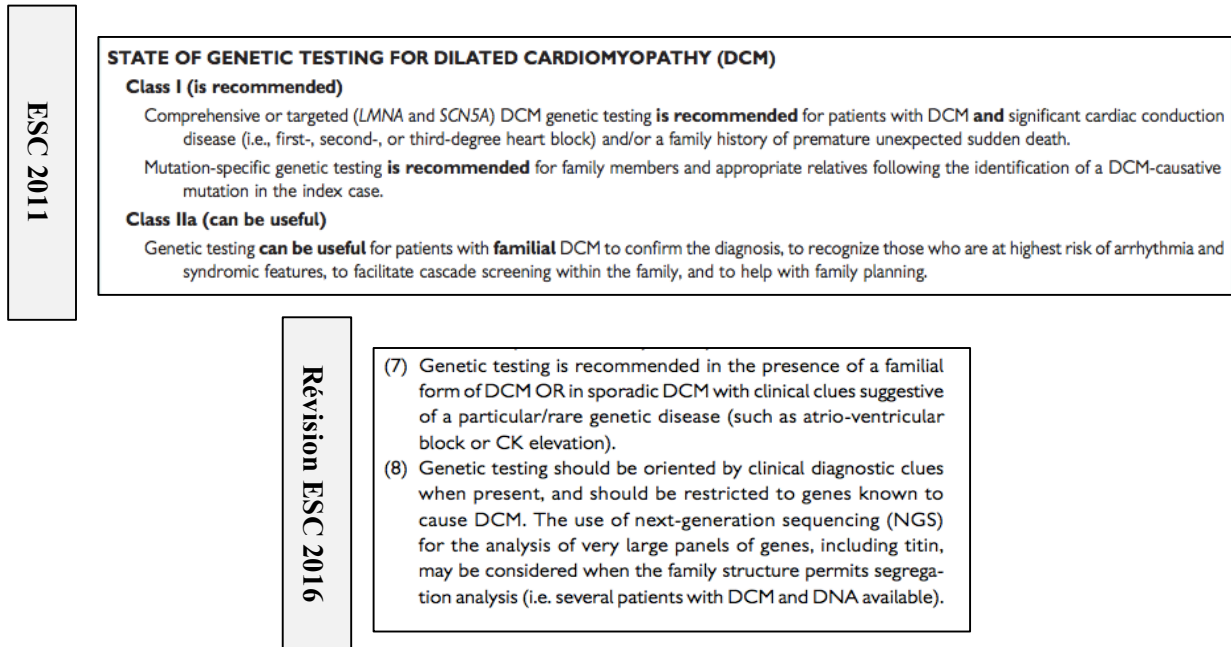


Figure 14. Indications du bilan génétique dans la CMD d'après les recommandations ESC de 2011, et la révision de 2016 *Ackerman et al. 2011 ESC ; Pinto et al. 2016 ESC*

4. LES DOSAGES SEROLOGIQUES :

D'après les recommandations ESC de 2013 (39), le dosage des sérologies virales n'est pas recommandé en pratique quotidienne en raison de son utilité limitée dans le diagnostic de la myocardite, de sa faible sensibilité et spécificité. Il existe en effet une forte prévalence d'anticorps IgG dirigés contre des virus à tropisme cardiaque dans la population générale sans qu'il n'y ait pour autant d'infection virale myocardique. Les seules circonstances où peuvent être dosées les sérologies sont en cas de suspicion d'hépatite C, de VIH, de rickettsiose, et de maladie de Lyme.

IV. LES COMPLICATIONS RYTHMIQUES GRAVES DES CMD :

L'une des principales complications évolutives de la CMD est la survenue d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite. Bien que ce risque rythmique ait été très étudié dans la cardiopathie ischémique, il reste plus vague dans la CMD avec une incidence variable en fonction de l'étiologie de la cardiopathie. Evaluer et identifier les malades à haut risque rythmique grâce à des facteurs prédictifs et des scores de stratification pour mieux les protéger, c'est tout l'enjeu de la recherche actuelle.

A. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence des troubles du rythme ventriculaire dans la CMD non ischémique est estimée entre 40 et 50% (53). Si les tachycardies ventriculaires (TV) polymorphes (90%) ou monomorphes non soutenues (40-60%) sont fréquentes, la TV soutenue est plus rare, de l'ordre de 5% (54), mais de mauvais pronostic avec un taux de mortalité globale de 50% à 1 an. Aussi ces arythmies ventriculaires semblent plus être le témoin de la dégradation ventriculaire gauche et de l'aggravation de la maladie, qu'un facteur de risque indépendant de mort subite (3).

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle des morts subites est évaluée à 184 000 pour 462 000 personnes avec pour cause principale la cardiopathie ischémique. La cardiomyopathie dilatée est elle, la deuxième cause de mort subite avec une prévalence estimée entre 36 et 40 cas de décès pour 100 000 patients (13). Parmi ce vaste groupe de CMD, les laminopathies ont le pronostic rythmique le plus sombre avec 40 à 50% de mort subite (55).

Grâce aux progrès pharmacologiques et à la meilleure prescription des thérapeutiques référentes (Inhibiteur de l'enzyme de conversion, Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, bêta-bloquant, Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes), on assiste néanmoins depuis plusieurs années à un recul de la mort subite dans la CMD non ischémique avec un taux récemment mesuré à 4,3% à 6 ans (56).

B. EVALUATION DU RISQUE RYTHMIQUE :

L'évaluation du risque rythmique dans la CMD et l'indication inhérente d'implantation prophylactique du DAI reposent actuellement sur trois paramètres identifiés comme de puissants facteurs de risque de mort subite : l'altération de la FEVG, le stade NYHA (New York Heart Association), et les antécédents d'arythmies ventriculaires graves (57)(58)(59)(60).

1. LA FEVG COMME FACTEUR DE RISQUE ETABLI :

La mesure de la FEVG est le principal paramètre actuellement utilisé et recommandé dans l'évaluation du risque rythmique et la décision d'implantation prophylactique du DAI.

A travers plusieurs études anciennes et récentes, l'altération de la FEVG s'est révélée être un puissant facteur prédictif d'arythmies ventriculaires graves (58)(3)(6).

Ce paramètre reste néanmoins limité par sa grande variabilité de mesure entre les différents opérateurs ou les techniques utilisées (ETT, IRM cardiaque) et selon les conditions de charge et d'adrénergic du ventricule gauche. Aussi, même si la FEVG est un puissant facteur prédictif démontré et reconnu de mort subite, sa sensibilité à 71% et sa faible spécificité à 50% en font un paramètre insuffisant pour discriminer, à lui seul, les patients à haut risque rythmique (59). Dans une étude récente publiée en 2014, Pezawas et al. avaient recensé 22% de cas de mort subite chez des patients suivis pour une CMD, sans antécédent d'arythmies ventriculaires, et alors que la FEVG $\geq 30\%$ (60).

Ces données amènent donc, aujourd'hui, les médecins et les chercheurs à réfléchir sur de nouveaux marqueurs prédictifs, performants et reproductibles, à combiner pour l'identification des patients à haut risque rythmique, avec un impact thérapeutique certain dans la prévention de la mort subite.

2. LA FIBROSE MYOCARDIQUE COMME FACTEUR DE RISQUE D'INTERET CROISSANT :

2.1. La fibrose myocardique, substrat arythmogène :

L'évolution naturelle de la CMD, en l'absence de thérapeutique spécifique, est marquée par une augmentation constante et progressive de la dilatation ventriculaire avec l'apparition de fibrose intra-myocardique dans 12 à 35% des cas (44). Ces zones de fibrose sont différentes de celles objectivées dans les cardiopathies ischémiques de par la présence caractéristique de zone « patchy » et par leur caractère non systématisé au réseau coronaire. Les « patchy » sont des lésions de fibrose constituées d'un entremêlement de fibres de collagène et de fibres myocardiques saines (Figure 16). Elles entraînent des altérations majeures de la conduction électrique avec une propagation de l'onde de dépolarisation en « zig-zag », similaire à celle décrite dans les cardiopathies ischémiques et propice à l'émergence de réentrées. Ces lésions se localisent le plus souvent à la base et la partie septale du VG avec une distribution principalement intramyocardique ou épicardique (54).

Au niveau pathogène, ces foyers de fibrose sont responsables d'une dysfonction ventriculaire diastolique et systolique associée à la survenue d'événements cardiovasculaires potentiellement graves. Ce sont aussi et surtout des substrats lésionnels favorisant l'émergence de circuit de réentrée, proarythmogènes à l'étage auriculaire et ventriculaire (61)(62) avec un risque rythmique corrélé à la taille et l'hétérogénéité de la fibrose.

Figure 16. Lésions de fibrose myocardique chez un patient atteint de CMD *Assomull et al. 2006 JACC*

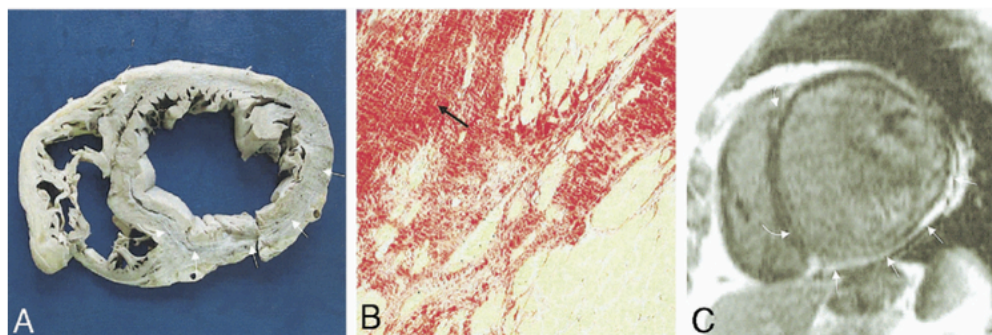


Figure 2. (A) Macroscopic short-axis section of the right and left ventricle at a midventricular level from a patient with dilated cardiomyopathy showing midwall fibrosis (**straight arrows**), mainly in the inferior and lateral walls, but also in the lower and upper septum (**curved arrows**). (B) Microscopic section of the heart in which Sirius red staining confirms collagen (**arrow**) in areas of fibrosis seen macroscopically. Myocytes (**stained yellow**) are admixed with the collagen (**red**). (C) Premortem cardiovascular magnetic resonance of the same slice, with excellent accord between the areas of macroscopic fibrosis and areas of late gadolinium enhancement (**matching arrows**).

2.2. L'IRM cardiaque dans l'évaluation de la fibrose myocardique :

Dans la fibrose, il existe une augmentation de la matrice extracellulaire secondaire à la création de fibres de collagène par les fibroblastes. L'IRM cardiaque est un examen performant dans le diagnostic non invasif de cette fibrose matérialisée par la présence d'un rehaussement tardif en séquence T1 et lié à la stase de produit de contraste dans la matrice extracellulaire (Figure 17). Cette incidence permet aussi de préciser la localisation et la quantité des lésions, avec un intérêt thérapeutique certain dans l'identification du substrat arythmogène et l'orientation d'un geste d'ablation éventuel.

Cette séquence reste cependant médiocre dans l'identification de la fibrose myocardique diffuse et nécessite aujourd'hui de nouveaux outils spécifiques d'évaluation. Le T1 mapping, ou cartographie T1, fait partie de ces techniques émergentes qui améliorent les performances diagnostiques de l'IRM cardiaque, particulièrement dans la visualisation de cette fibrose interstitielle diffuse et dans la quantification des lésions (63). Cette méthode, encore en cours d'étude, tend à être de plus en plus utilisée en pratique quotidienne dans certains centres.

Sur le plan pronostic, la présence de fibrose myocardique à l'IRM cardiaque dans la CMD est un facteur prédictif de tachycardie ventriculaire inducible mais aussi un facteur indépendant de mauvais pronostic rythmique et d'événements cardiaques graves (44). Dans plusieurs études récentes (64)(62), l'identification de fibrose à l'IRM chez des patients atteints de CMD non ischémique était corrélée à une augmentation significative des arythmies ventriculaires graves, des morts subites et de la mortalité toutes causes.

L'IRM cardiaque est aujourd'hui un outil de plus en plus performant dans l'étude quantitative et qualitative de la fibrose myocardique, et par conséquent pertinent dans l'identification des patients à haut risque rythmique avec un impact certain et croissant à venir dans la discussion d'implantation prophylactique du défibrillateur (44).

Figure 17. Diagnostic de fibrose myocardique par l'étude du rehaussement tardif à l'IRM cardiaque chez un patient atteint de CMD *Assomull et al. 2006 JACC*

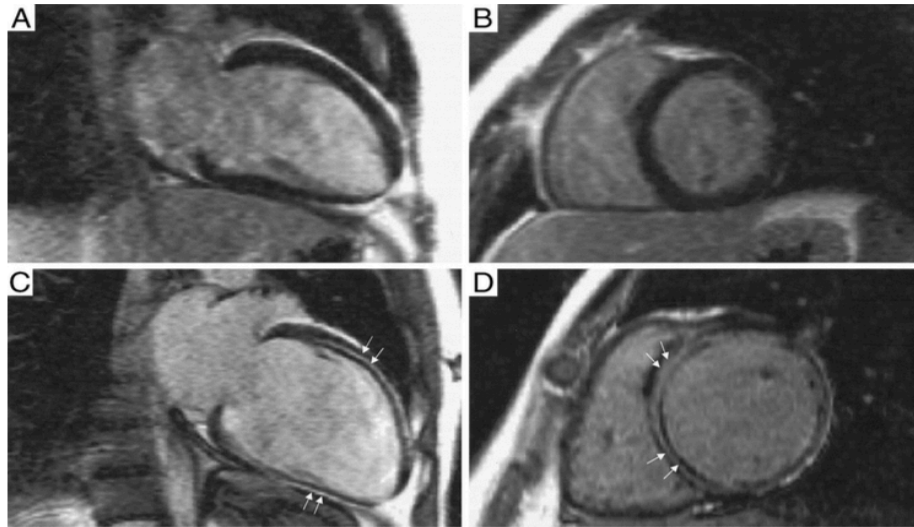


Figure 1. Late gadolinium enhancement patterns in dilated cardiomyopathy in vertical long axis (A and C) and short axis (B and D). A patient without late enhancement is shown in A and B, and a patient with marked midwall enhancement is shown in C and D. The enhancement pattern (arrows) is distinct from that associated with coronary artery disease because of endocardial sparing and noncoronary territory distribution.

3. D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE A L'ETUDE :

Plusieurs études ont aussi travaillé sur l'évaluation du risque rythmique dans la CMD et ont permis de discerner d'autres facteurs de risques plus ou moins forts. Dans un travail récent Pezawas et al. avaient identifié l'alternance du microvoltage de l'onde T comme un facteur facteur indépendant d'arythmie ventriculaire grave et de mort subite avec une très forte sensibilité (risque de faux négatifs de 8%)(60). Plus récemment encore dans une méta-analyse (13) le DTDVG, la durée du QRS, le BBG, l'aspect fragmenté du QRS, les antécédents de TV non soutenue, et une TV inductible en exploration électrophysiologique avaient aussi été identifiés comme des facteurs prédictifs d'événements rythmiques graves. Enfin plusieurs travaux ont tenté d'élaborer plusieurs modélisations d'algorithme de stratification rythmique sans succès pour l'instant.

4. INTERET PRONOSTIQUE DE L'ETIOLOGIE :

Au sein même des CMD non ischémiques, le pronostic rythmique est variable en fonction de la cause de la cardiopathie. Il existe un sur-risque avéré d'arythmie ventriculaire grave et de mort subite dans les laminopathies qui justifie l'élargissement actuel des critères d'implantation prophylactique du DAI pour ces malades.

V. LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA CMD :

L'amélioration pronostic de la CMD non ischémique depuis plusieurs années repose sur les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique avec l'essor de la trithérapie neuro-hormonale et le développement de la resynchronisation. Cette association bénéfique, tant sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire que sur la qualité de vie des patients, comprend un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), un bêta-bloquant et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) (2) (Figure 18). Malgré plusieurs années de recherche dans la prévention thérapeutique des complications rythmiques, aucun traitement anti-arythmique n'a pour l'instant fait sa preuve dans la réduction du risque de mort subite sur la CMD non ischémique (AMIOVIRT (4)(65)).

A. FONDEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA TRITHERAPIE :

Dans l'insuffisance cardiaque, l'altération de la fonction systolique et/ou diastolique du VG entraîne la mise en route de mécanismes compensateurs afin d'assurer une volémie efficace et un débit cardiaque suffisant. En dehors des mécanismes intrinsèques d'hypertrophie et de dilatation compensatrice du VG, on assiste à la mise en jeu des systèmes neuro-humoraux, délétères à moyen et long terme. La stimulation du système nerveux sympathique entraîne une tachycardie et une vasoconstriction périphérique prédominant dans les territoires rénal, splanchnique et cutané, responsables d'une augmentation du travail et de la consommation en oxygène du myocarde. La vasoconstriction privilégiée du territoire rénal, associée à la baisse de la pression artérielle initiale, va secondairement activer le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et la production d'angiotensine II. Cette hormone augmente, au final, la pression artérielle par vasoconstriction artériolaire, la stimulation du système sympathique, et la volémie par rétention hydrosodée.

Le blocage de ces systèmes représente tout l'enjeu des thérapeutiques actuelles et à venir.

B. LA TRITHERAPIE CONSENSUELLE :

1. LES INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE :

1.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à l'angiotensine (IEC) :

Au-delà de leur intérêt physiopathologique certain, les IEC ont fait la preuve de leur efficacité dans l'insuffisance cardiaque avec une diminution significative de la mortalité globale, de la morbidité cardio-vasculaire et du nombre d'hospitalisations(66)(67)(68)(69). Ils apparaissent ainsi dans les recommandations actuelles de l'ESC 2016, comme l'un des traitements de référence de la trithérapie spécifique de l'insuffisance cardiaque indiqué en l'absence de contre-indication et à la dose maximale tolérée chez tous patients porteur d'une dysfonction VG (2)(48).

1.2. Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) :

Comme les IEC, les ARAII ont prouvé leur efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité et du nombre d'hospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques (70) mais sans supériorité (ELITE (71), OPTIMAAL(72) et, plus récemment VALIANT(73)). Sur les recommandations consensuelles de 2016 (2), l'utilisation des ARA II est ainsi restreinte au cas particulier de mauvaise tolérance, de contre-indication ou d'inefficacité des IEC.

2. LES BETA-BLOQUANTS :

L'intérêt pour les bêta-bloquants dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque a été amorcé dans les années 1970 par deux études Suédoises qui avaient démontré les bénéfices de la prescription de metoprolol sur l'amélioration hémodynamique et la survie des patients porteurs de CMD idiopathique. Ces résultats ont ensuite été confirmés par plusieurs études de grande ampleur témoignant d'une réduction significative de la mortalité et de la morbidité chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec une altération de la FEVG et traités par bêta-

bloquant. L'étude MERIT-HF(74), publiée en 2000, à partir de 4000 patients, sert d'assise aux indications actuelles des bêta-bloquants dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Sur les données des recommandations européennes, leur prescription est recommandée chez tout patient aux antécédents d'infarctus du myocarde, et/ou insuffisant cardiaque stable symptomatique avec une altération de la FEVG, en association à un IEC ou ARAII (2).

3. LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AUX MINERALO-CORTICOIDES :

L'intégration de l'ARM dans la trithérapie référente de l'insuffisance cardiaque n'est que très récente et date des recommandations de l'ESC 2012 (48). Elle a acquis sa légitimité sur les données de plusieurs études (RALES (75), EPHEBUS, EMPHASIS-HF(76)) avec des bénéfices significatifs sur la mortalité toutes causes, la mortalité cardio-vasculaire et le nombre d'hospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques, en adjonction aux IEC et Bêta-bloquant.

Sur ces données, l'ESC recommande la prescription de spironolactone ou d'éplérénone chez tout patient insuffisant cardiaque symptomatique malgré un traitement par IEC/ARAII et bêta-bloquant bien mené et avec une altération de la FEVG $\leq 35\%$, en l'absence de contre-indication (2). La spironolactone sera remplacée par l'éplérénone en cas d'apparition d'une gynécomastie ou d'une dysfonction érectile.

C. THERAPEUTIQUE A L'ÉTUDE : LES INHIBITEURS DU RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE ET DE LA NEPRILYSINE :

Le Sacubitril/valsartan, Entresto® est la première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque : les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine. Il s'agit d'une combinaison de deux molécules, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine : le valsartan, et un inhibiteur de la néprilysine : le sacubitril responsable d'une augmentation de la concentration des peptides natriurétiques.

Ce médicament exploite les effets physiologiques bénéfiques du BNP avec une inhibition du SRAA, et une hyperproduction de GMPc conduisant à une amélioration de la diurèse, de la natriurèse, de la relaxation et du remodelage myocardique.

Cette thérapie innovante a été propulsée par l'étude PARADIGM-HF (77) publiée en 2014 et présentée fin août au congrès de l'ESC 2014. Mené chez 8442 insuffisants cardiaques à FEVG altérées ($\leq 40\%$) symptomatiques, ce travail a démontré une supériorité indiscutable de ce nouvel agent, Le Sacubitril/valsartan, par comparaison au traitement de référence dans l'insuffisance cardiaque, les IEC (énalapril). Cette association a en effet permis une réduction significative de 20% de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque par comparaison au groupe énalapril (RR=0,80 ; IC 95% 0,71 à 0,89 ; $p < 0,001$). Plus encore, sur une étude récemment publiée en 2015 à partir des résultats de l'étude PARADIGM-HF, Le Sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril dans la réduction des morts subites, et des décès secondaires à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (78). Concernant la tolérance, Le Sacubitril/valsartan a été associé à un risque augmenté d'hypotension et, de façon non significative d'angio-œdème non graves. A l'inverse, il y avait moins d'altération rénale, d'hypokaliémie et de toux.

Sur ces données expérimentales, l'ESC recommande l'utilisation du Sacubitril/valsartan chez tout patient insuffisant cardiaque symptomatique avec une altération de la FEVG $\leq 40\%$, une clairance ≥ 30 mL/min/1.73 m² et une augmentation du BNP ≥ 150 pg/mL ou du NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, ou en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 derniers mois avec une élévation du BNP ≥ 100 pg/mL ou NT Pro BNP ≥ 400 pg/ml (2).

Figure 18. Algorithme thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique *Ponikowski et al. 2016 ESC*

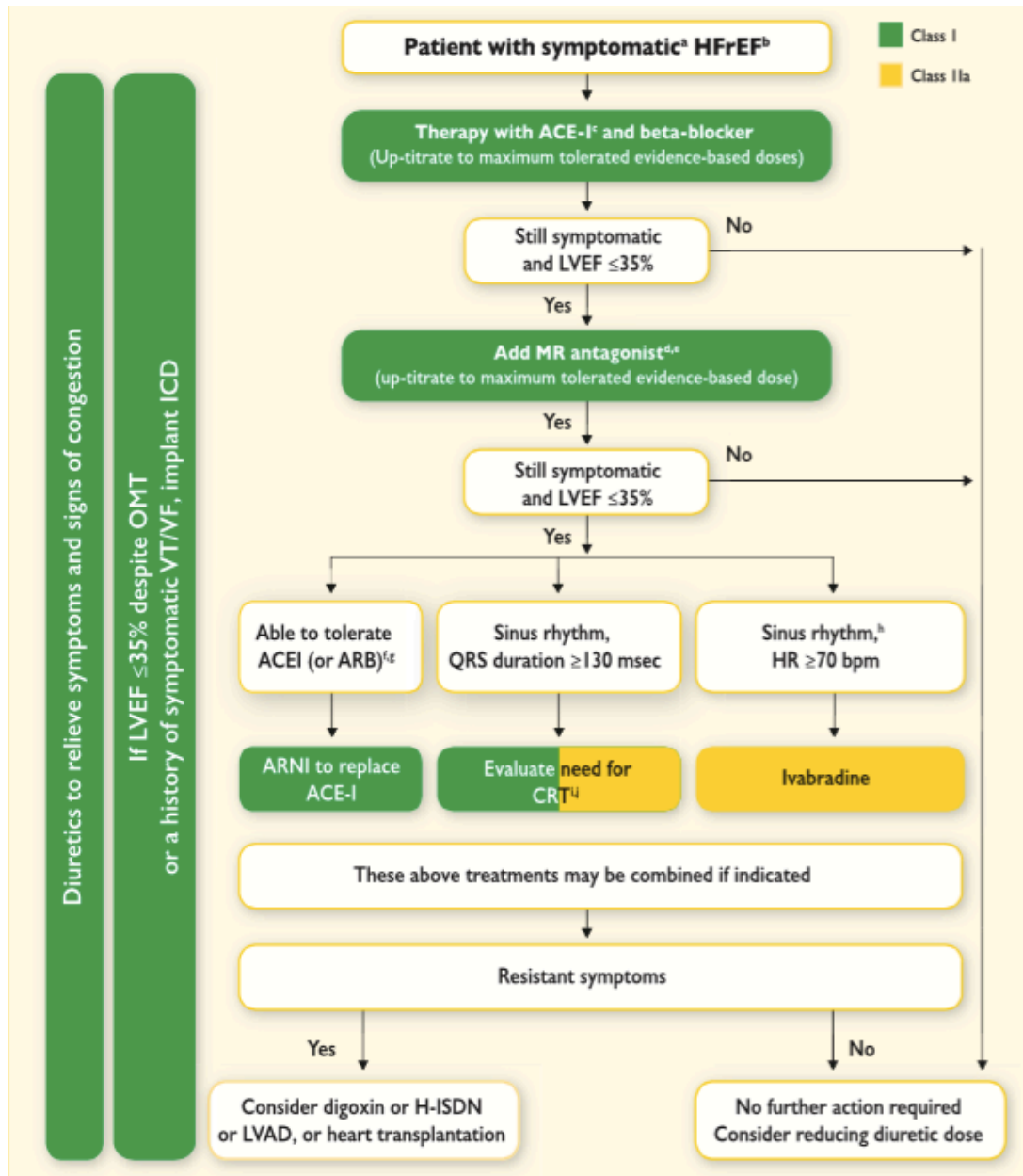


Figure 7.1 Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. ^aSymptomatic = NYHA Class II-IV. ^bHFrEF = LVEF < 40%. ^cIf ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. ^dIf MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NTproBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). ^fWith an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. ^hWith a hospital admission for HF within the previous year. ⁱCRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). ^jCRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

VI. LA PLACE THERAPEUTIQUE DU DAI DANS LA CMD :

En dépit des avancées thérapeutiques dans le traitement médical de l'insuffisance cardiaque et des coronaropathies, la mort subite représente un problème majeur de Santé publique avec une incidence de 1 à 2 cas pour 1000 habitants. Le pronostic de la mort subite est sombre ; les chances de survie d'un patient en arrêt cardiaque en dehors d'un environnement médicalisé sont extrêmement faibles n'excédant pas 5%. Le DAI est ainsi devenu en quelques années le traitement de référence pour les patients à haut risque rythmique avec ou sans antécédent d'arythmie ventriculaire grave.

A. LE DEFIBRILLATEUR COMME TRAITEMENT PREVENTIF DE LA MORT SUBITE :

A force de pugnacité et d'ingéniosité, le Dr Mirowski a conçu le premier défibrillateur automatique implantable dans les années 1970 alors composé d'électrodes endocavitaires positionnées dans la veine cave supérieure et d'un patch épicardique en regard du ventricule gauche. La première implantation sur l'homme a été pratiquée en 1980, aux Etats-Unis. Depuis, le DAI est devenu une machine électronique sophistiquée, dotée d'une mémoire interne conséquente équipée d'algorithmes subtils de discrimination et capable de délivrer des stimulations anti-tachycardiques ou de dispenser des chocs électriques de faible ou haute énergie.

Le nombre d'implantation de DAI par million d'habitants et par an (120 à 200 suivant les régions) est en augmentation croissante depuis des années du fait d'un service médical rendu jugé suffisant dans la prévention de la mortalité cardiaque. Les groupes d'experts nationaux et internationaux ont ainsi élaboré, sur la base d'études randomisées et de méta-analyses, des recommandations (59) sur les indications reconnues et validées du DAI dans la prévention primaire et secondaire de la mort subite.

1. LES ETUDES REFERENTES SUR L'IMPLANTATION DU DAI DANS LA CMD :

1.1. Études sur le DAI en prévention secondaire :

Par définition, l'implantation du DAI en prévention secondaire concerne les patients aux antécédents d'arrêt cardiaque récupéré ou de troubles du rythme ventriculaire mal tolérés sur le plan hémodynamique.

Trois grands essais randomisés AVID(79), CIDS(80) et CASH(81) ont démontré un bénéfice significatif du défibrillateur dans cette population à haut risque de récurrence à la fois sur la mortalité rythmique mais aussi sur la mortalité globale.

L'étude AVID (79) publiée en 1997 est la première étude à avoir prouvé l'efficacité du DAI en prévention secondaire avec une réduction de la mortalité globale de 39% à 1 an et de 31% à 3 ans par comparaison au traitement médical seul (généralement amiodarone). L'analyse en sous-groupe avait aussi montré de plus gros bénéfices chez les patients avec une FEVG < 35%.

Les deux autres études de référence CIDS(80) et CASH(81), réalisées sensiblement sur le même modèle que AVID n'ont par contre montré qu'une tendance, non significative, à la réduction de la mortalité avec le DAI.

Enfin une méta-analyse de ces 3 études randomisées, menée par Connolly et al. en 2000, confirmait l'utilité du DAI en prévention secondaire, en mesurant une réduction de 28% de la mortalité globale ($p = 0,006$) dans le groupe de patients implantés par comparaison au traitement médical (82).

Ces trois études référentes forment le socle des recommandations actuelles d'implantation du DAI chez les patients aux antécédents d'arythmie ventriculaire grave soutenue, de type fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire, en l'absence de toute cause réversible (59).

1.2. Études sur le DAI en prévention primaire :

Malgré les avancées thérapeutiques dans la ressuscitation des arrêts cardiaques, la grande majorité des patients ne survivent pas à l'épisode rythmique grave ou gardent des séquelles neurologiques dramatiques. Plus complexe, se pose alors le problème de la prévention primaire de ces patients à haut risque de mort subite, et par conséquent de l'évaluation et la stratification du risque rythmique.

Le bénéfice du DAI dans la cardiomyopathie ischémique est indiscutable et a été démontré par de nombreuses études de niveau de preuve élevé rapportant une réduction significative de la mortalité globale de l'ordre de 30 à 50% (MADIT I, MUSST, MADIT II) (Figure 19). Si les études sont significatives pour l'implantation prophylactique du DAI dans la cardiopathie ischémique, le bénéfice semble plus incertain et l'intérêt discuté chez les malades atteints de CMD non ischémique avec des résultats obtenus sur des études anciennes depuis lesquelles les thérapeutiques ont progressé (CAT(3), AMIOVIRT(4), DEFINITE(5), SCD-HEFT(6)) (Figure 19).

a) L'étude CAT (Cardiomyopathy Trial) (3) :

Dans cette étude publiée en 2002, Bansch et al. avaient étudié l'impact préventif et pronostic de l'implantation prophylactique du DAI sur la mortalité globale, chez des patients atteints de CMD primitive de découverte récente (< 9 mois), avec une FEVG \leq 30%, symptomatique stade II ou III de la NYHA et sans antécédent d'arythmie ventriculaire.

Avec 104 malades inclus, cette étude a été stoppée prématurément devant l'absence de différence significative de mortalité entre le groupe DAI et le groupe contrôle médical seul (IEC, bêta-bloquant, antagoniste calcique). Cette absence de significativité avait été expliquée par les auteurs sur des taux de mortalité inhabituellement faibles pour l'époque (entre 6 et 14% contre 14 à 44% dans les autres études). Cette amélioration pronostique des malades par rapport aux autres essais contemporains était probablement liée au taux de prescription remarquable et exceptionnel d'IEC pour l'époque, de l'ordre de 96%.

b) L'étude AMIOVIRT (Amiodarone Versus Implantable Cardioverter Defibrillator) (4) :

A travers cette étude publiée en 2003, Strickberger et al. avaient comparé l'efficacité thérapeutique de l'amiodarone à celle du DAI sur la réduction de la mortalité toutes causes chez des patients porteurs de CMD d'allure primitive avec une altération de la FEVG $\leq 35\%$, symptomatiques stade I à III de la NYHA et aux ATCD de TV non soutenue.

Après 103 malades inclus, l'étude a été arrêtée prématurément devant l'absence de différence significative sur la survie entre les deux groupes (90 versus 93% à 1 an, 88 versus 87% à 3 ans dans le groupe amiodarone et DAI respectivement, $p=0.8$). Comme dans l'étude CAT, les auteurs s'attendaient à des taux de mortalité plus importants, de sorte que la puissance statistique initialement établie et le faible nombre de malades inclus en conséquence, ne permettaient pas d'évaluer ni de conclure sur l'impact thérapeutique et pronostic du DAI prophylactique dans la CMD non ischémique.

c) L'étude DEFINITE (Defibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) (5) :

Parue en 2004 cette étude prospective et randomisée avait comparé l'intérêt d'implantation prophylactique du défibrillateur par rapport au traitement médical simple chez des patients porteurs d'une CMD non ischémique avec une altération de la FEVG $\leq 35\%$, et aux antécédents d'arythmie ventriculaire (type TV non soutenue ou au moins 10 extrasystole ventriculaires (ESV) complexes par 24h). Les patients avaient été divisés en deux groupes : un groupe appareillé d'un DAI, et l'autre traité médicalement. Tous les malades du groupe contrôle comme ceux du groupe défibrillation étaient traités par des IEC (85,6%) associés à des bêta-bloquants (84,9%) en l'absence de contre-indication ou d'intolérance.

Au total 229 patients avaient été inclus dans chaque groupe et suivis pendant une moyenne de 29 +/- 14,4 mois. Les auteurs avaient rapporté une diminution non significative de la mortalité globale dans le groupe DAI de l'ordre de 35% ($p = 0,08$), associée à une diminution significative de la mortalité rythmique de l'ordre de 80% ($p=0,006$). Au décours du suivi, 4,4% de complications liées au DAI avaient été observées avec pour l'essentiel des chocs inappropriés généralement sur

de l'Arythmie complète par fibrillation atriale (ACFA) (49 chocs), des déplacements ou des fractures de sonde.

Ainsi dans DEFINITE, chez ces patients atteints de CMD sévère et traités efficacement par IEC et bêta-bloquant (> 85% des patients de l'étude), le DAI avait réduit significativement le risque de mort subite sans par contre de bénéfice significatif sur la mortalité globale, même si une sérieuse tendance à la baisse avait été constatée. Mais encore une fois, la taille de l'échantillon étant relativement modeste, un manque de puissance ne pouvait être exclu et par conséquent le bénéfice du DAI sur la mortalité globale écarté.

d) L'étude SCD-HEFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) (6) :

L'étude SCD-HEFT, parue en 2005, traite de la prévention primaire de la mortalité toutes causes dans l'insuffisance cardiaque symptomatique, légère à modérée (stade II ou III de la NYHA), avec altération de la FEVG $\leq 35\%$, et quelle que soit l'étiologie de la cardiomyopathie (ischémique ou non ischémique).

Au total, 2521 malades ont été inclus, randomisés en trois groupes : placebo, amiodarone et DAI. La répartition des cardiopathies ischémiques et non ischémiques était similaire. Le traitement médical comprenait pour 96 % des patients des IEC ou des ARAII, pour 70 % d'entre eux des bêta-bloquants, pour 20 % de la spironolactone et 80 % des diurétiques de l'anse. Après un suivi médian de 45,5 mois, la mortalité était comparable dans les groupes placebo (29%) et amiodarone (28%), ce qui souligne l'effet neutre de l'amiodarone sur la mortalité globale des patients insuffisants cardiaques. Par contre, le taux de mortalité était significativement plus faible dans le groupe DAI avec une diminution du risque relatif de 23% ($p = 0,007$), et du risque absolu de 7%, indépendamment de l'étiologie ischémique ou non de la cardiopathie (Figure 20).

Dans l'analyse en sous-groupe, le bénéfice du DAI semblait plus important encore lorsque la FEVG $\leq 30\%$.

Ainsi, les études précédentes, probablement par défaut de puissance lié à un effectif restreint, n'avaient jusqu'alors pas permis de démontrer de bénéfice au DAI chez les insuffisants cardiaques atteints de CMD non ischémique. Cette étude, grâce à un suivi prolongé et une population conséquente, atteste de l'efficacité du défibrillateur dans la réduction de la mortalité toutes causes chez les patients insuffisants cardiaques indépendamment de l'étiologie ischémique ou non de la cardiopathie. Ces données confortent celles obtenues dans les études DEFINITE (5) et COMPANION(83). Sur ces résultats reposent les recommandations actuelles d'indication d'implantation du DAI en prévention primaire chez le patient insuffisant cardiaque.

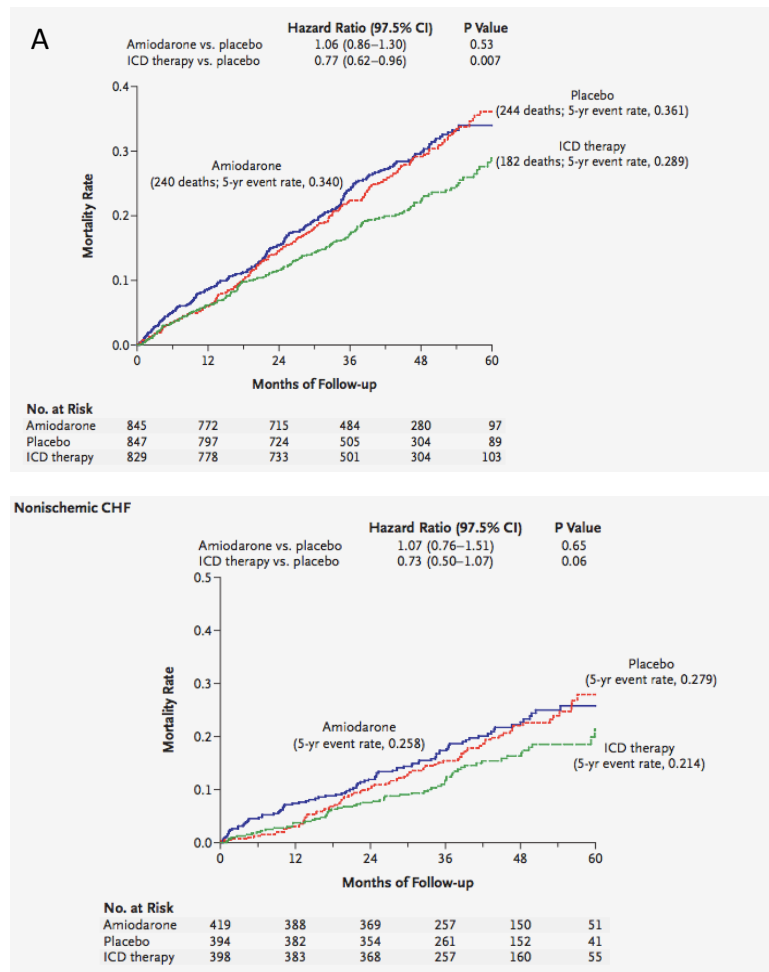


Figure 20. Kaplan Meier Estimation des décès toutes causes dans la population globale (A) et dans la CMD non ischémique (B) (SCD-HeFT *Bardy* 2005 *NEJM*)

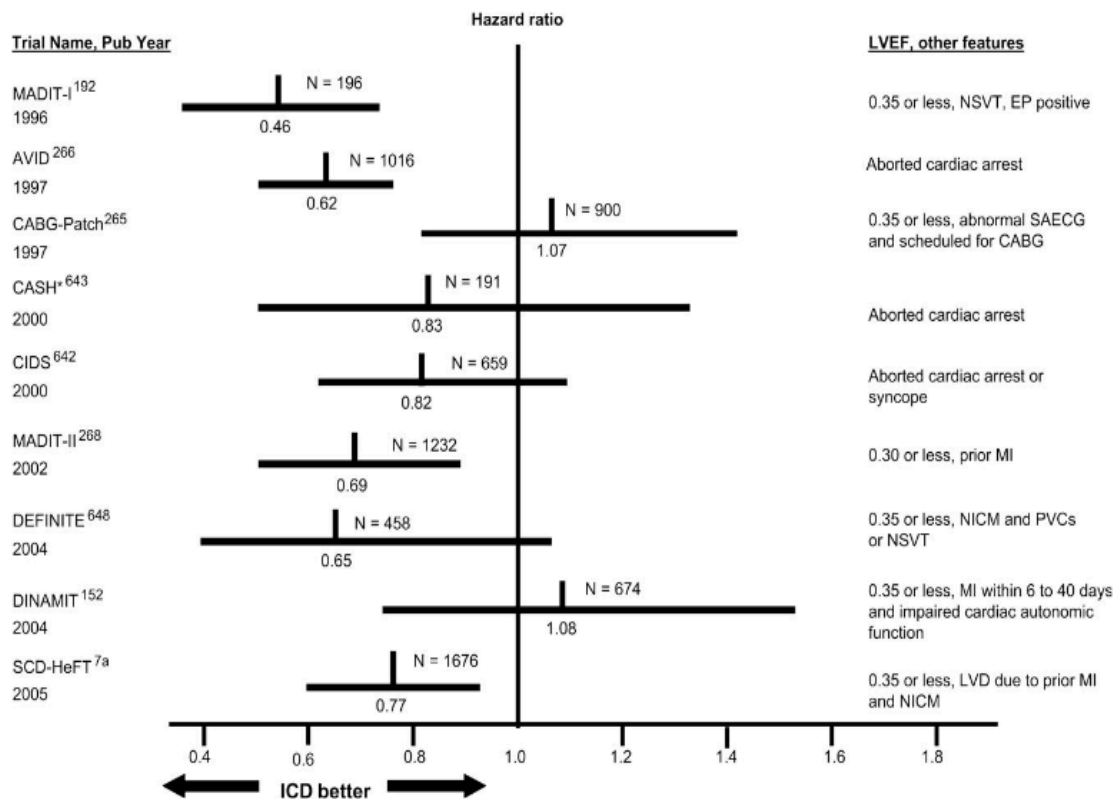


Figure 2 Major implantable cardioverter-defibrillator (ICD) trials. Hazard ratios (vertical line) and 95% confidence intervals (horizontal lines) for death from any cause in the ICD group compared with the non-ICD group. CABG, coronary artery bypass graft surgery; EP, electrophysiological study; LVD, left ventricular dysfunction; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; N, number of patients; NICM, nonischemic cardiomyopathy; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; PVCs, premature ventricular complexes; SAECG, signal-averaged electrocardiogram. *Includes only ICD and amiodarone patients from CASH. For expansion of trial names, see Appendix 3.

Figure 19. Principales études sur l'implantation du DAI Zipes et al. 2006 Eurospace

2. INDICATIONS D'IMPLANTATION PROPHYLACTIQUE DU DAI DANS LA CMD :

Les dernières recommandations de l'ESC sur les indications du DAI en prévention primaire et secondaire ont été publiées en 2015 (59) et reposent sur les résultats des études précédemment détaillées (Figure 21).

2.1. Indications du DAI en prévention secondaire :

L'implantation d'un DAI est recommandée pour tout patient aux antécédents de fibrillation ventriculaire (FV) ou de TV avec mauvaise tolérance hémodynamique, en l'absence de cause réversible ou d'infarctus du myocarde récent (< 48h), et sous réserve d'une espérance de vie de plus d'un an (classe I, niveau de preuve A)(59).

2.2. Indications du DAI en prévention primaire :

L'implantation prophylactique d'un DAI est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique (stade II ou III de la NYHA), avec une altération de la FEVG $\leq 35\%$, malgré au moins trois mois de traitement médical optimal et sous réserve d'une espérance de vie supérieure à un an (recommandation de classe I, niveau de preuve B).

Dans le cas spécifique des laminopathies, l'implantation d'un DAI en prévention primaire doit être considérée en cas de diagnostic génétiquement confirmé, et de la présence de facteurs de risque rythmique (TV non soutenue documentée au Holter-ECG, FEVG < 45%, sexe masculin, mutation autre que non-sens) (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B) (2).

Figure 21. Recommandations sur l'implantation du DAI chez le patient insuffisant cardiaque Ponikowski et al. 2016 ESC

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Secondary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A
Primary prevention An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have:		
• IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below).	I	A
• DCM.	I	B
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C

CAD = coronary artery disease; CRT = cardiac resynchronization therapy; DCM = dilated cardiomyopathy; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; IHD = ischaemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Heart Association, OMT = optimal medical therapy.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

B. LE DAI COMME SYSTEME DE RESYNCHRONISATION CARDIAQUE :

L'évolution d'un certain nombre de cardiopathie structurale est marquée par l'apparition d'un asynchronisme entre les parois du ventricule gauche responsable d'un remodelage ventriculaire avec des altérations de la contraction et de la relaxation. Les conséquences hémodynamiques de cet asynchronisme sont multiples. On constate, entre autre, un chevauchement de la systole et de la diastole, une altération de la contractilité myocardique avec une baisse de la FEVG liée à la dilatation du VG et l'apparition d'une insuffisance mitrale fonctionnelle.

La technique innovante de resynchronisation consiste en une stimulation biventriculaire et s'effectue au moyen d'un pacemaker ou un défibrillateur équipé d'une sonde VD, et d'une sonde VG positionnée via le sinus coronaire. Cette synchronisation artificielle des ventricules provoque un remodelage inverse myocardique avec une baisse du volume télé-systolique et télé-diastolique. Ces phénomènes entraînent une diminution des diamètres du VG, une réduction de la surface de l'orifice régurgitant des fuites mitrale et/ou tricuspide, et une amélioration de la FEVG.

A l'échelle de l'individu, trois études référentes (COMPANION(83), CARE-HF(84) et MADIT-CRT(85)) ont démontré les bénéfices conséquents de la resynchronisation cardiaque sur l'amélioration du statut fonctionnel et des performances physiques, mais aussi sur la réduction de la mortalité et des hospitalisations pour décompensation cardiaque. Ces travaux révèlent néanmoins des disparités de réponse à la resynchronisation parmi les patients avec environ 30 à 40% de malades « non répondeurs ». Sur leurs résultats reposent les recommandations actuelles (59).

L'implantation d'un système de resynchronisation cardiaque est recommandée chez tout patient insuffisant cardiaque avec une altération de la FEVG $\leq 35\%$ et porteur d'un bloc de branche gauche avec un QRS $>150\text{ms}$ (recommandation de classe I, A) ou entre 120-150ms (recommandation de classe I, B) malgré au moins trois mois de traitement médical optimal, sous réserve d'une espérance de vie supérieure à 1 an et d'un statut fonctionnel correct. La resynchronisation peut par ailleurs être discutée chez les patients porteurs d'un élargissement du QRS $> 150\text{ms}$ (recommandation de classe IIa, B), ou entre 120-150ms (recommandation de classe IIb, B) sans bloc de branche gauche typique (59).

VII. LES COMPLICATIONS LIEES AU DAI :

Malgré les bénéfices manifestes dans la prévention des morts subites, le DAI reste un dispositif invasif avec un taux non négligeable de complications potentiellement graves et à considérer dans la discussion d'implantation. Ces événements indésirables concernent 9,5 à 30% des patients appareillés avec un nombre considérable de reprise opératoire, un allongement conséquent de la durée d'hospitalisation (en moyenne 10 jours)(86) et une augmentation des coûts de santé publique (87)(88)(89). La faible expérience de l'opérateur (< 50 procédures annuelles) et du centre, ainsi que l'implantation de défibrillateurs multi-sites (double ou triple chambre) sont les principaux facteurs de risque identifiés dans les études (87) (Figure 22).

Classiquement on distingue les complications secondaires à l'intervention de celles liées au matériel avec un problème soit au niveau des sondes soit au niveau du boîtier du DAI.

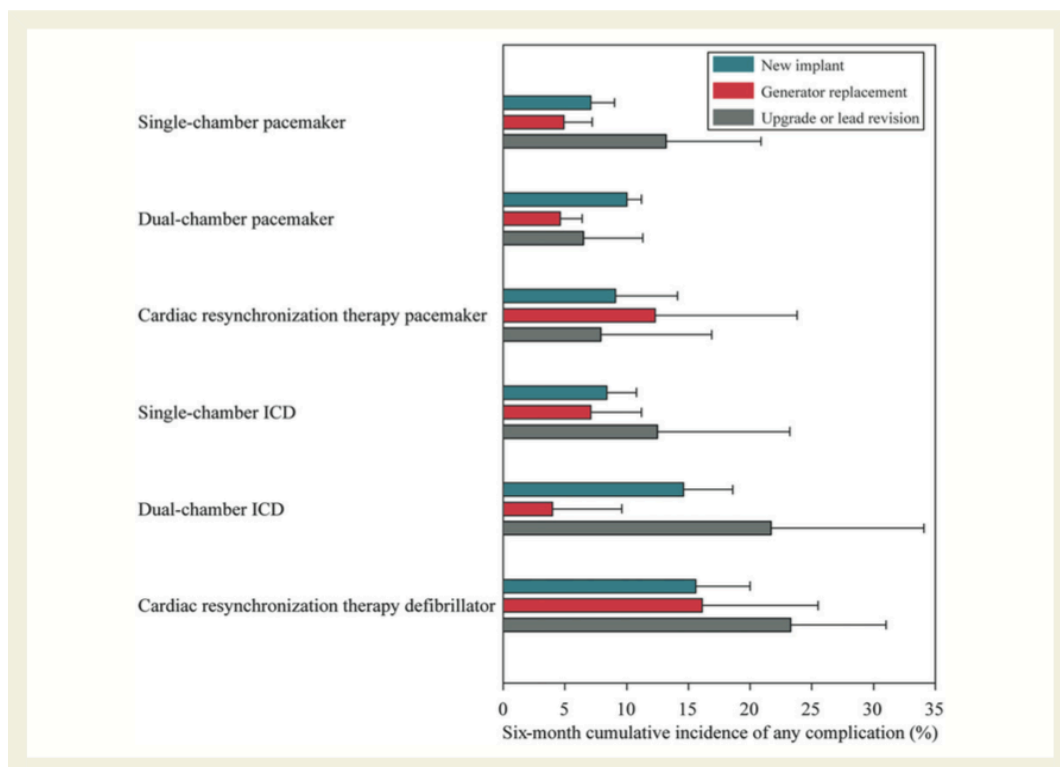


Figure 22. Risque de complications en fonction de la procédure et du type de DAI (avec intervalle de confiance 95%) *Kirkfeldt et al. 2013 ESC*

A. COMPLICATIONS LIEES A L'INTERVENTION :

1. *L'HEMOPERICARDE :*

La formation d'un hémopéricarde per-opératoire est relativement rare (0,12 à 1%) mais grave par le risque de tamponnade et nécessite la réalisation d'un drainage péricardique en urgence (86). Cet épanchement peut être soit secondaire à la perforation du réseau veineux coronaire dans le contexte spécifique de pose d'une sonde VG (0,8 à 2% des cas d'implantation de resynchronisation), soit consécutif à l'implantation d'une sonde VD transfixiante (88).

2. *LE PNEUMOTHORAX IATROGENE :*

L'incidence du pneumothorax post-opératoire est estimée entre 0,4 et 2,2% (86) des implantations, avec un risque augmenté chez les femmes, les patients minces et dans les abords sous-claviers (87).

3. *L'HEMATOME DE LOGE :*

Parmi les problèmes les plus fréquents, l'hématome de loge complique 2,2% des poses de DAI, et 2,4% des DAI-CRT (90). Ce risque est évidemment corrélé à la présence de thérapeutiques anticoagulante et antiagrégante per-implantation. Dans une méta-analyse publiée en 2012 par Bernard et al., le risque d'hématome de loge post-opératoire de pose DAI ou pacemaker était mesuré à 8,3% sous héparine (héparine de bas poids moléculaire HBPM ou héparine non fractionnée HNF), à 5% sous double antiagrégation plaquettaire, 1,6% sous antivitaminé K (AVK), 1,5% sous aspirine simple et 1% sans aucun traitement (91) (Figure 23).

Sur ces données, les recommandations actuelles préconisent d'assurer les implantations et changements de DAI sous anticoagulation curative par AVK sans relai par héparine. Concernant les anticoagulants directs oraux, peu de données sont publiées, de sorte qu'un relai pré-opératoire par héparine (HBPM ou HNF selon la clairance) est recommandé.

Cette complication hémorragique est rarement grave, et relève le plus souvent d'une simple surveillance clinique et biologique associée à une adaptation des thérapeutiques en cause. Dans 14 à 17% des cas une reprise opératoire précoce est nécessaire pour un drainage de l'hématome et un changement éventuel de matériel. Ces réinterventions sont associées à un sur-risque avéré d'infection de matériel à long terme (90).

Figure 23. Taux de complications hémorragiques per-implantation du DAI en fonction du type de traitement *Bernard et al. 2012 Circ Arrhythm Electrophysiol.*

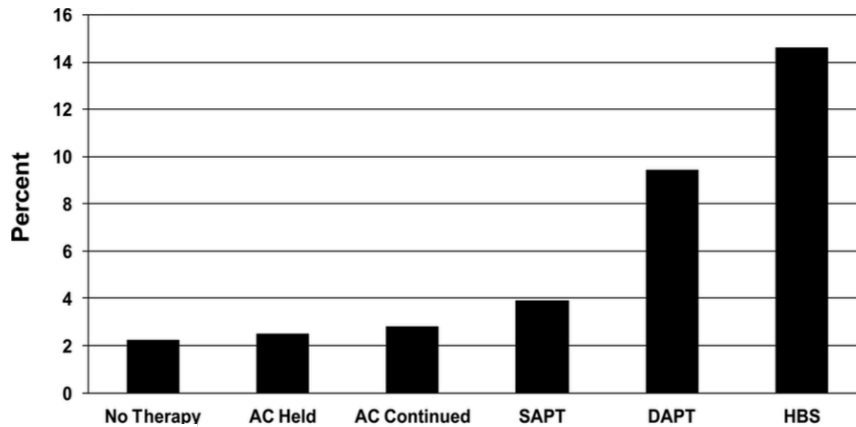


Figure 1. Unadjusted, pooled rates of bleeding complications. Bleeding event rates were (33/1500, 2.2%) for No Therapy, (26/1044, 2.5%) for AC held, (34/1200, 2.8%) for AC Continued, (45/1165, 3.9%) for SAPT: Single antiplatelet therapy, (37/392, 9.4%) for DAPT: Dual antiplatelet therapy and (99/677, 14.6%) for HBS: Heparin Bridging Strategy.

B. COMPLICATIONS LIEES AUX SONDRES :

1. LE DEPLACEMENT DE SONDE :

Le déplacement de sonde fait partie des principales complications du DAI avec une incidence variable entre 2 et 12,5% selon les études (90)(89) et un nombre conséquent de reprise opératoire pour repositionnement. Classiquement de survenue précoce (< 30 jours post-opératoire), il concerne préférentiellement les poses de DAI-CRT (2,9 à 10,6%) avec un risque significativement plus élevé pour les sondes implantées dans le sinus coronaire (86). Le déplacement des autres sondes est plus rare, mesuré à 1% pour la sonde auriculaire droite et 0,6% pour la sonde ventriculaire droite (90). Au-delà du risque de resynchronisation défailante par défaut de capture et dans le cas spécifique de déplacement de sonde VG, la complication la plus préoccupante reste l'élévation du seuil de défibrillation de la sonde VD avec un risque de choc inefficace.

2. LA RUPTURE DE SONDE :

Les sondes de défibrillation sont fragiles, constamment soumises à des contraintes mécaniques particulièrement importantes chez les patients actifs et qui exposent au risque de rupture d'isolant ou de conducteur. La fracture de sonde est d'autant plus fréquente que le dispositif est ancien. Elle complique 6,6% des implantations de DAI et concerne principalement les sondes ventriculaires gauches. Ce type de complication a plus fréquemment été observé avec les sondes de marque Sprint Fidelis® et Riata® (89) provoquant récemment leur retrait du marché.

La rupture de sonde altère les capacités de détection de l'appareil et entraîne des phénomènes de sur-détection responsables de diagnostics erronés d'arythmie ventriculaire grave avec un risque majeur de chocs inappropriés. Plus rare, il existe aussi un risque non négligeable de défibrillation inefficace liée au dysfonctionnement de la sonde cassée.

La fracture de sonde doit être évoquée précocement devant des valeurs anormales ou des variations importantes des seuils d'impédance, ou des détections répétées d'épisodes diagnostiqués TV non soutenue par le défibrillateur avec des intervalles très courts non physiologiques (< 150ms).

La fragilité avérée du matériel endocavitaire et la fréquence élevée de ses complications, chez les patients jeunes surtout, ont conduit à la création innovante de défibrillateurs sous-cutanés. L'intérêt majeur de ce dispositif réside dans la solidité et la fiabilité de sa sonde ventriculaire plus grosse, plus rigide, et dans son implantation extra-thoracique qui la préserve des contraintes mécaniques et du risque infectieux. Néanmoins, l'absence de possibilité actuelle de stimulation anti-tachycardique ou anti-bradycardique et de sondes multi-sites limitent l'utilisation de ce dispositif dans la CMD.

3. L'INFECTION :

L'un des principaux risques du DAI reste inévitablement l'infection de matériel, soit localisée (infection de loge, extériorisation de boîtier), soit systémique avec l'endocardite sur sonde. Cette affection complique 1,5% des implantations (88) avec une incidence exponentielle par rapport à l'ancienneté des sondes et un risque augmenté par les réinterventions (repositionnement, changement de sonde, drainage d'hématome de loge), les implantations de DAI triple chambre, et le changement de pacemaker (PM) pour un DAI (86).

Cette infection est d'autant plus préoccupante que son pronostic est sombre marqué par des complications septiques et hémodynamiques graves avec des délabrements valvulaires majeurs, des embolies septiques pulmonaires ou systémiques (en cas de shunt), et des chocs septiques.

Au-delà de l'initiation d'une antibiothérapie adaptée, la prise en charge repose sur le traitement de la porte d'entrée de l'infection et, dans la mesure du possible, sur l'extraction de l'ensemble du matériel de défibrillation par un centre expert. Il s'agit d'une procédure délicate avec un risque important de tamponnade, de lacération valvulaire (arrachement de la tricuspide) et de lésion vasculaire (veine cave supérieure, veine sous-clavière), et d'autant plus élevés que les sondes sont anciennes.

4. LES CHOCS INAPPROPRIÉS :

Les thérapies inappropriées se définissent par la délivrance de stimulation anti-tachycardique (ATP) ou de chocs électriques par le DAI sur un diagnostic erroné de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire.

Les chocs inappropriés font partie des complications les plus fréquentes et les plus graves du DAI par leurs conséquences cardiaques délétères, mais aussi pour leurs répercussions psychologiques et leur retentissement social (92). Plusieurs travaux ont démontré le pronostic clinique défavorable de ces thérapies inappropriées avec une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité, une aggravation de l'insuffisance cardiaque et un risque pro-arythmogène ventriculaire grave (choc sur l'onde T) (93)(92)(94).

L'incidence des chocs inappropriés est variable selon les études avec un taux estimé entre 9% et 11,5% sur un suivi à 2 ans et 13% à 4 ans (93). Pour la plupart, ces accidents surviennent dans la première année qui suit l'implantation (92). Les causes de ces thérapies inappropriées sont multiples :

- Erreur de discrimination d'une arythmie supra-ventriculaire à conduction ventriculaire rapide ou d'une tachycardie sinusale mettant en défaut les algorithmes de discrimination. Il s'agit de la principale cause des thérapies inappropriées (69,56%) (94). Même si théoriquement les DAI double et triple chambre sont supposés être plus performants dans la discrimination des arythmies supra-ventriculaires, les études n'ont pourtant jusqu'alors pas démontré de différence significative sur la réduction des thérapies inappropriées par rapport au DAI simple chambre(92).
- Sur-détection :
 - Sur-détection d'un signal cardiaque surnuméraire liée à la détection par l'appareil de deux signaux de morphologie différente avec une alternance entre 2 cycles, court et long. Deux types sont décrits, la sur-détection de l'onde T et le double comptage de l'onde R.
 - Sur-détection de myopotentiels diaphragmatiques reproduits par l'inspiration profonde, et de myopotentiels pectoraux répétés par les manœuvres contrariées.
 - Sur-détection de signaux non physiologiques soit liés à des interférences électromagnétiques (appareils électriques non isolés, ou défaillant) soit secondaire à un dysfonctionnement sur rupture de sonde ou d'isolant.

Les progrès technologiques avec la solidification des sondes, le perfectionnement des algorithmes de discrimination et la précocité diagnostique du dysfonctionnement du DAI détecté par télécardiologie, ont permis de réduire considérablement ces thérapies inappropriées.

C. COMPLICATIONS LIEES AU BOITIER :

Parmi ces complications, on retient essentiellement la migration du boîtier, l'érosion cutanée, la menace d'extériorisation et l'infection de loge.

MATERIEL ET METHODES

Les progrès thérapeutiques et les avancées technologiques dans la prévention de la mort subite ont révolutionné le pronostic évolutif des malades insuffisants cardiaques à haut risque rythmique. Bien étudié dans la cardiopathie ischémique, le risque d'arythmie ventriculaire grave et les bénéfices du DAI restent plus vagues dans la CMD non ischémique avec une hétérogénéité au sein même de cette vaste famille, entre les différentes cardiopathies causales. Les données en vigueur et sur lesquelles reposent les recommandations actuelles d'implantation du DAI, proviennent d'études anciennes (CAT(3), AMIOVIRT(4), DEFINITE(5), SCD-HEFT(6)) datant d'il y a plus d'une dizaine d'années et depuis lesquelles la prise en charge médicale a progressé. Aujourd'hui même si le défibrillateur reste le traitement de référence dans la protection contre les arythmies ventriculaires graves, la trithérapie neuro-hormonale a également prouvé son efficacité dans la réduction du risque rythmique des patients insuffisants cardiaques. Aussi le DAI reste un dispositif invasif avec un risque non négligeable de complications à considérer dans la discussion d'implantation.

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'incidence des événements rythmiques graves et mesurer l'intervention bénéfique du DAI chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique appareillés en prévention primaire.

Nous avons pour objectifs secondaires d'identifier les étiologies de CMD à haut risque d'arythmies ventriculaires graves, discerner les autres facteurs de risque et mesurer l'impact de la trithérapie consensuelle optimisée dans la prévention de ces complications rythmiques.

Nous souhaitons aussi évaluer l'incidence des complications liées au DAI, leurs conséquences en terme de morbi-mortalité et les mettre en balance avec ses bénéfices mesurés.

Enfin nous avons profité de ce travail pour réaliser une auto-évaluation de nos pratiques diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de CMD non ischémique sur le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

II. MATERIEL ET METHODES :

A. SCHEMA DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, réalisée à partir de l'ensemble des patients appareillés d'un DAI sur le CHU de Bordeaux, entre le 01/01/2009 et le 31/12/2015, en prévention primaire, sur une cardiomyopathie dilatée non ischémique.

B. POPULATION :

Nous avons inclus dans notre cohorte l'ensemble des patients majeurs, primo-implantés d'un DAI endocavitaire (simple chambre, double chambre, ou triple chambre) sur le CHU de Bordeaux entre le 01/01/2009 et le 31/12/2015, en prévention primaire, sur une cardiomyopathie dilatée non ischémique et suivis sur le CHU de Bordeaux dans un Service de cardiologie adulte.

Nous avons exclu les patients répondant à au moins l'un des critères suivants :

- Patient mineur (< 18ans),
- Coronarien documenté par coronarographie et/ou IRM cardiaque,
- Implantation d'un DAI en prévention secondaire,
- Primo-implantation du DAI réalisée avant le 1/01/2009 ou après le 31/12/2015,
- Primo-implantation du DAI non réalisée sur le CHU de Bordeaux,
- Absence de suivi en Cardiologie sur le CHU de Bordeaux.

Nous avons volontairement choisi de n'inclure que les patients primo-implantés et suivis sur le CHU de Bordeaux afin d'avoir des données exhaustives et rigoureuses cliniques, thérapeutiques et paracliniques tant sur le contexte d'implantation du DAI que l'évolution, les complications rythmiques et hémodynamiques de la maladie, mais aussi les événements indésirables liés au DAI.

Les recommandations en vigueur sur l'implantation du DAI en prévention primaire datant de septembre 2006 (95), nous avons intentionnellement démarré notre étude deux ans après, à partir de janvier 2009, afin que les pratiques d'appareillage soient bien homogènes et consensuelles.

Enfin nous avons exclu les patients implantés après le 31/12/2015 simplement sur le délai de suivi insuffisant pour l'évaluation du risque rythmique (< 6mois) par rapport à la finalité de ce travail.

C. DEROULEMENT DE L'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES :

Pour sélectionner notre cohorte nous avons utilisé la liste exhaustive et rigoureusement tenue par les Attachés de Recherche Clinique, des patients pris en charge au bloc opératoire pour l'implantation ou le changement de leur DAI sur le CHU de Bordeaux entre le 1/01/2009 et le 31/12/2015, soit au total 2136 personnes. Nous avons ensuite consulté le dossier informatisé de chacun de ces patients grâce au logiciel « DxCare » et exclu l'ensemble des personnes ne répondant pas aux critères détaillés ci-dessus. Enfin nous avons supprimé les récurrences des patients inscrits plusieurs fois, soit en raison d'une reprise au bloc opératoire pour complication du défibrillateur (repositionnement de sonde, changement de sonde, extraction de DAI et réimplantation), soit pour changement de boîtier.

1. PARAMETRES RECUEILLIS :

Pour chaque patient inclus dans notre étude nous avons recueilli un ensemble de données exhaustives relatives à l'étiologie, l'ancienneté et la sévérité de la cardiomyopathie dilatée, le statut fonctionnel (stade NYHA, test de marche), paraclinique (IRM, ETT, épreuve d'effort, BNP, créatinémie) et thérapeutique des patients (IEC, ARA II, Bêta-bloquant, ARM, lasilix, procoralan, amiodarone, anticoagulant et réadaptation cardiaque) au diagnostic, au moment de l'implantation du DAI, et au terme du suivi. Les caractéristiques de l'ECG préimplantatoire ont été recueillies sur l'examen réalisé le jour de l'appareillage ou dans les trois mois précédents.

Nous avons récolté l'ensemble de ces informations en consultant pour chacun l'intégralité des courriers d'hospitalisation et de suivi de consultation, ainsi que les examens complémentaires relatifs à la prise en charge initiale, à l'implantation du DAI, et à la dernière consultation ou hospitalisation de suivi. Nous avons arrêté le suivi des patients à la date du 19/06/2016 ou dès lors que le patient avait été assisté ou greffé, les conditions de charge et les paramètres hémodynamiques étant inévitablement influés.

Enfin grâce au recueil de données tenu par les Attachés de Recherche Clinique, nous avons pu détailler le type de défibrillateur implanté (simple chambre, double chambre, triple chambre), le suivi ou non en télécardiologie, la date d'implantation et le délai par rapport au diagnostic initial de la cardiopathie. Nous avons aussi précisé les patients qui, appareillés d'un pacemaker, avaient été up-gradés pour un DAI, et ceux qui, équipés d'un DAI simple ou double chambre, avaient été up-gradés pour une resynchronisation cardiaque. Enfin nous avons pu recenser les procédures d'ablation du His.

2. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE ET ELABORATION DES TROIS SOUS-GROUPES DE CMD :

a) Classification des étiologies de CMD :

Sur les données étiologiques proposées par les dernières recommandations de l'ESC 2016 (7) sur la CMD et celles de 2008 (9), nous avons classé les causes de CMD recensées dans les courriers en plusieurs sous-groupes :

- **Cause génétique :** Nous avons considéré comme CMD de cause génétique toute cardiomyopathie dilatée avec une mutation génétique et/ou au moins un antécédent familial de CMD et/ou de mort subite avérée chez un parent au premier ou second degré. La négativité du bilan génétique n'éliminait pas le diagnostic de CMD familial en cas d'antécédent familial avéré en raison de la faible rentabilité connue du bilan génétique (< 5% des cas). En raison de leur pronostic rythmique sombre et bien documenté, nous avons précisé les cas de laminopathies confirmés.

- **Cause iatrogène** : Il s'agissait des CMD secondaires à l'utilisation d'un traitement spécifique connu pour ses complications cardiaques avec pour l'essentiel des cas post-chimiothérapie aux Anthracyclines, et Trastuzumab (Herceptine®).
- **Cause toxique** : Nous avons retenu pour l'essentiel l'intoxication alcoolique chronique. Le terme de CMD alcoolique est un terme régulièrement utilisé à mauvais escient et par excès, sur la simple donnée d'une intoxication alcoolique ancienne ou en cours. Ainsi, parmi les CMD diagnostiquées comme alcoolique dans les courriers, en accord avec sa définition consensuelle, nous avons considéré de cause toxique seulement les CMD associées à une intoxication alcoolique chronique et importante.
- **Cause infectieuse** : Il s'agissait du groupe des myocardites infectieuses. Nous avons retenu ce diagnostic sur les antécédents personnels de myocardite avec ou sans données IRM disponibles.
- **Cause auto-immune** : Nous avons considéré de cause autoimmune toute CMD s'inscrivant dans le cadre d'une maladie de système (polymyosite, sarcoïdose, amylose, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, ...) et confirmée par des données anatomopathologiques sur biopsie cardiaque ou d'autres organes.
- **Cause rythmique** : Le diagnostic de cardiopathie rythmique est un diagnostic rétrospectif caractérisé par sa réversibilité avec la normalisation de la FEVG après contrôle ou régularisation de la fréquence ventriculaire. Régulièrement utilisé à tort et par excès dans les courriers de par le simple antécédent personnel de fibrillation auriculaire, nous avons considéré comme rythmique toute CMD secondaire à des arythmies supra-ventriculaires et d'évolution favorable avec normalisation de la FEVG (> 45%) après le contrôle de la fréquence ventriculaire soit par cardioversion électrique ou médicamenteuse, ablation de foyers ectopiques, de circuits de réentrée, ou du His.
- **Non compaction** : Entité à part dont la physiopathologie et la place actuelle dans la classification des cardiomyopathies reste encore mal définie, et débattue. Elle reste

néanmoins une cause possible de dilatation ventriculaire gauche et de dysfonction systolique. Nous avons donc retenu ce diagnostic étiologique pour les patients présentant un aspect de non compaction à l'IRM cardiaque et/ou à l'ETT.

- **Cause valvulaire corrigée :** La cardiopathie valvulaire est un groupe bien à part de cardiopathie et ne fait pas rigoureusement partie de la définition théorique de la CMD de par les conditions anormales de charge occasionnées. Nous avons néanmoins considéré cette entité devant la persistance des troubles (dilatation et dysfonction ventriculaire gauche) malgré correction des conditions de charges par remplacement ou plastie valvulaire, et possiblement en lien avec une autre cause de CMD au sens propre du terme. Nous avons retenu le diagnostic de cardiopathie valvulaire chez tous patients opérés d'une valvulopathie aortique ou mitrale. Les patients porteurs d'insuffisance mitrale fonctionnelle sur dilatation de l'anneau mitral en lien avec la sévérité de la CMD n'ont pas été considérés comme des cardiopathies valvulaires.
- **Cause conductive :** Bien que peu décrit dans la littérature, nous avons conclu au diagnostic de cardiopathie conductive pour toute CMD avec bloc de branche gauche complet mesuré à plus de 120 ms et dont la FEVG s'était normalisée (> 45%) au cours du suivi grâce à l'implantation d'un système de resynchronisation cardiaque.
- **Idiopathique :** Nous avons retenu le diagnostic de CMD idiopathique lorsqu'aucune étiologie n'avait été retrouvée, et que l'ETT comme l'IRM cardiaque et le bilan génétique (s'ils avaient été réalisés) n'avaient pas permis de conclure. Ont aussi été considérées comme idiopathiques toutes les CMD dont le diagnostic étiologique ne répondait pas à la définition rigoureuse de cardiopathie toxique ou rythmique.

b) Elaboration et définition de nos trois sous-groupe de CMD :

Conscients de l'hétérogénéité du pronostic rythmique au sein même de cette riche famille des CMD, nous avons cherché à rassembler ces étiologies en trois sous-groupes établis selon leur risque rythmique prévisible.

Le premier sous-groupe correspondait aux CMD potentiellement réversible en cas de thérapies spécifiques adaptées avec un risque rythmique suspecté faible. Il réunissait les cardiopathies toxiques alcooliques, conductives et rythmiques, toutes les trois caractérisées par leur capacité de récupération respectivement en cas de sevrage alcoolique, de contrôle ou de régularisation de la fréquence cardiaque, et de resynchronisation efficace.

Le second sous-groupe représentait les CMD familiales avec entre autre les cas de laminopathies avérées, entité à part bien connue pour leur pronostic rythmique sombre.

Enfin le troisième sous-groupe rassemblait le reste des étiologies n'appartenant ni aux groupes des CMD potentiellement réversible ni à celui des CMD familiales et pour lesquelles nous avons peu de données actuelles sur le pronostic rythmique. Il comprenait les formes idiopathique, iatrogène, infectieuse, auto-immune, du péripartum, valvulaire et de non compaction.

3. ELABORATION DES DEUX SOUS-GROUPES THERAPEUTIQUES : TRAITEMENT MEDICAL OPTIMAL ET TRAITEMENT MEDICAL NON OPTIMAL :

Afin d'évaluer l'impact de la trithérapie consensuelle et optimisée dans la prévention des complications rythmiques graves nous avons réparti notre cohorte en deux sous-groupes : les patients sous traitement médical optimal au moment de l'implantation du DAI et les autres, insuffisamment traités. Nous avons considéré comme traité efficacement tout malade disposant de la trithérapie neuro-hormonale avec une posologie moyenne des trois traitements supérieure ou égale à 50% de la dose maximum.

4. LES EVENEMENTS MESURES :

Nous avons recensé les événements relatifs à l'évolution de la CMD telle que la survenue de décès, d'arythmies ventriculaires graves et de décompensation cardiaque aigue avec ou sans choc cardiogénique. Nous avons aussi recueilli les complications liées à l'implantation du DAI.

a) Les événements rythmiques :

Les patients qui ont présenté des complications rythmiques ont d'abord été identifiés grâce aux courriers de suivi et grâce aux données de la télécardiologie pour les malades qui en disposaient. Nous avons ensuite consulté les dossiers papiers de ces patients, et plus précisément les comptes rendus de contrôle du DAI. Nous avons ainsi pu récupérer, dater et détailler précisément ces épisodes d'arythmies graves enregistrés par le DAI, et recueillir les thérapies spécifiques délivrées par l'appareil. L'obligation de suivi en cardiologie sur le CHU de Bordeaux parmi les critères d'inclusion, nous a permis d'accéder en toute rigueur et exhaustivité à l'ensemble de ces données rythmiques. Nous avons considéré comme un événement rythmique grave :

- la survenue d'une arythmie ventriculaire grave de type tachycardie ventriculaire soutenue, ou fibrillation ventriculaire diagnostiquée par le défibrillateur et ayant nécessité des thérapies spécifiques (ATP et/ou chocs électriques)
- la mort subite
- le décès de cause inexpliquée.

b) Les événements hémodynamiques :

Grâce aux courriers d'hospitalisation et de suivi nous avons recueilli, pour chaque patient, le nombre d'hospitalisation pour décompensation cardiaque et choc cardiogénique en précisant l'année de chaque épisode. Nous avons par ailleurs précisé, pour les malades concernés, le recours et la date d'implantation d'une assistance mécanique temporaire de courte durée de type ECLS (Extra-Corporeal Life Support) ou pompe micro-axiale intracorporelle Impella, ainsi que les assistances de longue durée mono-ventriculaire gauche ou bi-ventriculaire. Enfin nous avons recensé les personnes ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque en précisant la date de greffe.

c) Les complications du DAI :

Nous avons recensé au cours du suivi des malades les complications liées à la procédure ou au matériel lui-même, tout en précisant l'année, et leurs répercussions : reprise opératoire, prolongation du séjour ou réhospitalisation, et survenue de décès. Nous avons retenu et classé ces événements en plusieurs catégories :

- **Complications liées à l'intervention** : Hémopéricarde ou tamponnade, pneumothorax iatrogène, hématome de loge tout en précisant la présence ou non d'anticoagulation curative au moment de l'implantation.
- **Complications liées aux sondes** : Déplacement de sonde, rupture de sonde, chocs inappropriés, endocardite sur sonde, autres dysfonctionnements de sonde : défaut de détection, sur-détection, stimulation diaphragmatique, tachycardie par réentrée électronique.
- **Complications liées au boîtier** : Extériorisation, infection de loge, migration du boîtier, érosion cutanée.

III. ANALYSE STATISTIQUE :

Les analyses statistiques effectuées sont principalement descriptives et portent sur des variables démographiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages pour les variables catégorielles, moyennes \pm écart-type ou médianes et quartiles pour les variables continues. Nous avons cherché à comparer d'abord les caractéristiques et le pronostic évolutif de trois sous-groupes de CMD, puis deux sous-groupes de malades sous traitement médical optimal ou non. Les variables quantitatives continues sont comparées grâce à un test t de Student, les variables qualitatives sont comparées grâce à un test du Chi-deux. Pour chacun des tests statistiques réalisés les résultats sont considérés comme significatif pour un petit $p < 0.05$.

Nous essaierons, par ailleurs, de réaliser une analyse multivariée afin d'identifier les variables statistiquement associées au risque d'événements rythmiques graves.

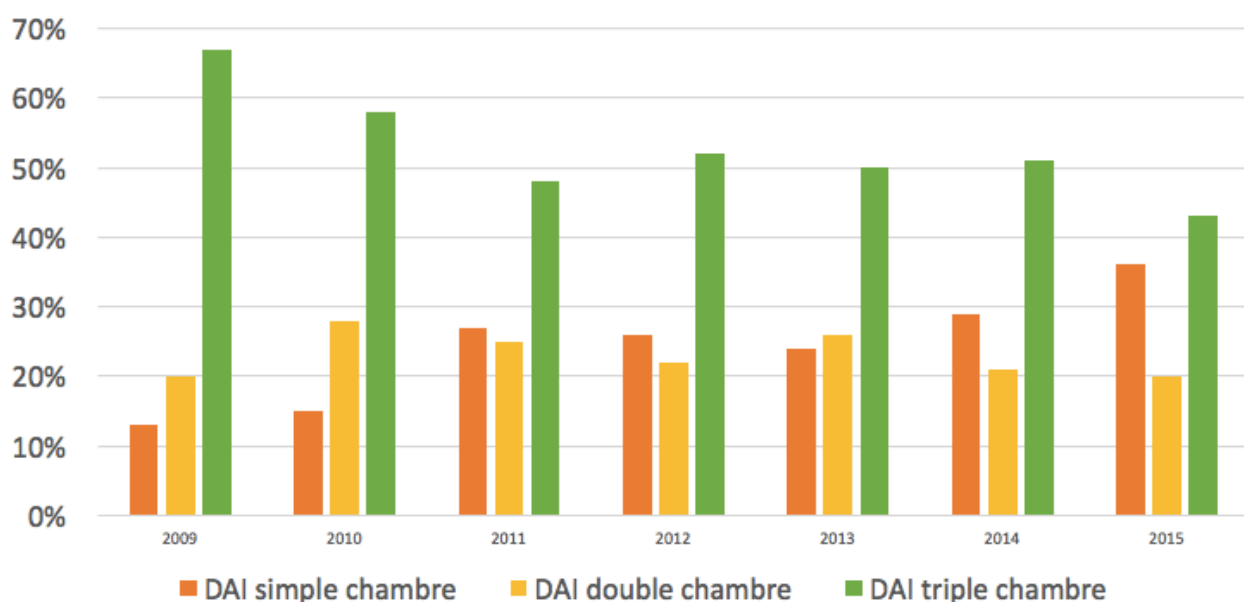
RESULTATS

I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE :

A. DONNEES GENERALES :

Entre le 1/01/2009 et le 31/12/2015, 2136 patients ont été appareillés d'un DAI sur le CHU de Bordeaux (Figure 24).

Figure 24. Evolution de l'implantation du défibrillateur sur le CHU de Bordeaux de 2009 à 2015



Parmi eux **181 malades**, régulièrement suivis sur le CHU dans un service de cardiologie adulte, ont été primo-implantés d'un DAI en prévention primaire sur une CMD non ischémique et inclus dans notre étude.

B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans notre cohorte sont présentées dans le tableau 1.

1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET COMORBIDITES:

L'âge moyen de notre population globale à l'implantation du DAI était de 60 ± 13 ans. Le plus jeune avait 16 ans, et le plus vieux 85 ans. Il y avait une grande majorité d'hommes (69%) avec pour principaux facteurs de risque cardio-vasculaire un surpoids (69% avaient un $IMC \geq 25\text{Kg/m}^2$), une dyslipidémie (43%) et une HTA (38%).

Parmi les comorbidités, on retient un antécédent d'ACFA pour la moitié des malades dont 38% diagnostiqués avant l'implantation du défibrillateur. L'autre antécédent majeur était l'insuffisance rénale chronique ($cl \leq 80\text{ml/min}$) concernant 55% des malades, modérée ($30 < cl \leq 60\text{ml/min}$) pour 24%, et sévère ($cl \leq 30\text{ml/min}$) pour 6%.

2. DONNEES SUR LA CMD :

Concernant les causes identifiées de CMD au sein de notre cohorte, l'étiologie conductive était la plus fréquente (21%), suivie par les valvulopathies (8%) et la CMD familiale (7%). Pour près de la moitié des patients (45%) aucune cause n'avait été retrouvée et le diagnostic de CMD idiopathique avait été retenu.

Sur le plan fonctionnel, au moment de la pose du défibrillateur automatique, la grande majorité des patients (87%) était en insuffisance cardiaque légère à modérée (stade II et III de la NYHA) avec un périmètre de marche mesuré à plus de 300 m pour 88% de notre effectif total.

Sur l'ECG réalisé avant l'intervention, la fréquence cardiaque moyenne était mesurée à $72 \pm 18/\text{min}$, avec une largeur moyenne du QRS estimée à 140 ± 30 ms et un bloc de branche gauche complet identifié chez 62% des malades.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population à l'implantation du défibrillateurRésultats exprimés en moyenne (*m*) ± écart-type (*DS*), ou en nombre (*n*) et pourcentage (%).

	Population globale n=181
Patients -n, (%)	181 (100%)
Caractéristiques démographiques :	
Age à l'implantation <i>m</i> ± <i>DS</i> (années)	60 ± 13
Hommes - <i>n</i> , (%)	124 (68,5%)
IMC - <i>m</i> ± <i>DS</i> (<i>kg</i> / <i>m</i> ²)	28 ± 6
< 25 - <i>n</i> , (%)	57 (31,5%)
25 ≤ IMC ≤ 30 - <i>n</i> , (%)	72 (39,8%)
> 30 - <i>n</i> , (%)	52 (28,7%)
Comorbidités :	
HTA - <i>n</i> , (%)	68 (37,6%)
Diabète de type II - <i>n</i> , (%)	33 (18,2%)
Tabagisme actif - <i>n</i> , (%)	22 (12,2%)
Dyslipidémie - <i>n</i> , (%)	78 (43,1%)
Fibrillation atriale :	91 (50,3%)
avant implantation - <i>n</i> , (%)	69 (38,1%)
Cause de la CMD :	
Alcoolisme - <i>n</i> , (%)	5 (2,8%)
Chimiothérapie - <i>n</i> , (%)	8 (4,4%)
Myocardite - <i>n</i> , (%)	5 (2,8%)
Maladie de système - <i>n</i> , (%)	5 (2,8%)
Rythmique - <i>n</i> , (%)	5 (2,8%)
Familiale - <i>n</i> , (%)	13 (7,2%)
Laminopathie - <i>n</i> , (%)	4 (2,2%)
Valvulaire - <i>n</i> , (%)	14 (7,6%)
Non compaction - <i>n</i> , (%)	7 (3,9%)
Conductive - <i>n</i> , (%)	38 (21%)
Idiopathique - <i>n</i> , (%)	81 (44,7%)
Antécédent de mort subite familiale -n, (%)	8 (4,4%)
Stade NYHA :	
Stade I - <i>n</i> , (%)	17 (9,4%)
Stade II - <i>n</i> , (%)	97 (53,6%)
Stade III - <i>n</i> , (%)	60 (33,1%)
Stade IV - <i>n</i> , (%)	7 (3,9%)
ECG :	
FC <i>m</i> ± <i>DS</i> (<i>b/min</i>), (<i>n</i>)	72 ± 18 (120)
Largeur du PR <i>m</i> ± <i>DS</i> (<i>ms</i>), (<i>n</i>)	200,6 ± 48,8 (87)
Largeur du QRS <i>m</i> ± <i>DS</i> (<i>ms</i>), (<i>n</i>)	139,7 ± 29,7 (173)
Bloc de branche gauche - <i>n</i> , (%)	113 (62,4%)
Bloc auriculo-ventriculaire - <i>n</i> , (%)	44 (24,3%)
Rythme sinusal - <i>n</i> , (%)	142 (78,5%)
Test de marche 6 min : <i>m</i>±<i>DS</i> (mètres), n	486,3 ± 126,1 (43)
≤ 300 mètres - <i>n</i> , (%)	5 (11,6%)
> 300 mètres - <i>n</i> , (%)	38 (88,4%)

C. CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES :

La FEVG moyenne était mesurée à 29 ± 7 % avec un DTDVG à 67 ± 9 mm et un volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) à 207 ± 64 ml sur l'ETT. Sur les données de l'IRM cardiaque comme de l'ETT avant l'implantation du DAI, 88% des patients avaient une altération de la FEVG ≤ 35 %. Parmi les malades qui avaient bénéficié d'une IRM cardiaque avant l'implantation, 43% présentaient un rehaussement tardif et pour près de 70% d'entre eux, l'atteinte fibrosante était focale avec principalement une localisation dans les segments médio-basaux de la paroi inférieur et septale du VG, de type intramurale ou sous-endocardique.

Il y avait 63% de patients en classe fonctionnelle 1 à 2 de la NYHA en préimplantatoire. Ce résultat était bien corrélé avec les performances physiques puisque plus de 79% avaient un pic de VO₂ > 12 ml/kg et le dosage moyen du BNP s'élevait à 502 ± 620 pg/ml (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques paracliniques de la population à l'implantation du DAI

Résultats exprimés en moyenne (m) \pm écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

	Population globale n=181
Patients -n, (%)	181 (100%)
BNP -m\pmDS (pg/ml), n	502,1 \pm 619,6 (171)
Fonction rénale : -n, (%)	180 (99,4%)
Créatinémie -m \pm DS (μ mol/l), n	105,4 \pm 53,9 (180)
Clairance -m \pm DS (ml/min), n	80,3 \pm 37,2 (180)
Insuffisance rénale chronique (cl \leq 80ml/min) -n, (%)	100 (55,2%)
Insuffisance rénale chronique modérée (30 < cl \leq 60ml/min) -n, (%)	44 (24,3%)
Insuffisance rénale chronique sévère (cl \leq 30ml/min) -n, (%)	11 (6,1%)
ETT : -n, (%)	178 (98,3%)
FEVG -m \pm DS (%), n	29 \pm 6,8 (178)
≤ 25 % -n, (%)	58 (32,6%)
25 < FEVG ≤ 35 % -n, (%)	98 (55,1%)
> 35 % -n, (%)	22 (12,4%)
DTDVG -m \pm DS (mm), n	66,8 \pm 8,9 (111)
VTDVG -m \pm DS (ml), n	206,6 \pm 64,4 (99)
S'VD -m \pm DS (cm/s), n	9,9 \pm 3 (96)
IRM cardiaque : -n, (%)	120 (66,3%)
FEVG -m \pm DS (%), n	26,5 \pm 8,2 (120)
≤ 25 % -n, (%)	58 (48,3%)
25 < FEVG ≤ 35 % -n, (%)	48 (40%)
> 35 % -n, (%)	14 (11,7%)
VTDVG -m \pm DS (ml/m ²), n	155,9 \pm 54,8 (114)
FEVD -m \pm DS (%), n	46,3 \pm 14,1 (76)
Rehaussement tardif -n, %	52 (43,3%)
Epreuve d'effort : -n, (%)	52 (28,7%)
Pic de VO ₂ -m \pm DS (ml/kg), n	15,9 \pm 4,7 (52)
≤ 12 -n, (%)	11 (21,2%)
> 12 -n, (%)	41 (78,8%)

D. DONNEES THERAPEUTIQUES :

Dans notre étude, les taux de prescription des traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée étaient remarquablement élevés avec 93% de malades sous IEC/ARA II dont 76% sous IEC et 18% sous ARA II, 89% sous Bêta-bloquants et 71% sous ARM. Malgré ces résultats conséquents, seulement 62% de nos patients étaient sous trithérapie au moment de l'implantation du DAI et 44% sous trithérapie à dose optimale, c'est-à-dire avec une posologie moyenne des trois traitements $\geq 50\%$ du maximum de dose.

La posologie moyenne en pourcentage de la dose maximale était de $70 \pm 30\%$ pour les IEC, $70 \pm 30\%$ pour les ARA II, $60 \pm 30\%$ pour les Bêta-Bloquants, et $60 \pm 20\%$ pour les ARM (Tableau 3).

Tableau 3. Données thérapeutiques à l'implantation du DAI

Résultats exprimés en moyenne (m) \pm écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

	Population globale n=181
Trithérapie de référence :	
IEC n, (%) : <i>posologie $m \pm DS$ en % de dose n, (%) à posologie maximum*</i>	137 (75,7%) 70 \pm 30 40 (29,2%)
ARA II n, (%) : <i>posologie $m \pm DS$ en % de dose n, (%) à posologie maximum</i>	32 (17,7%) 70 \pm 30 18 (56,3%)
IEC / ARA II n, (%) : <i>posologie $m \pm DS$ en % de dose n, (%) à posologie maximum</i>	169 (93,4%) 70 \pm 30 58 (34,3%)
Bêta-bloquants n, (%) : <i>posologie $m \pm DS$ en % de dose n, (%) à posologie maximum</i>	161 (89%) 60 \pm 30 45 (28%)
ARM n, (%) : <i>posologie $m \pm DS$ en % de dose n, (%) à posologie maximum</i>	128 (70,7%) 60 \pm 20 21 (16,4%)
Trithérapie de référence n, (%) : <i>posologie $m \pm DS$ en % de dose n, (%) de patients sous trithérapie optimale** n, (%) de patients sous traitement non optimal ***</i>	113 (62,4%) 50 \pm 30 79 (43,6%) 102 (56,4%)
Autres thérapeutiques :	
Diurétique n, (%) <i>posologie journalière $m \pm DS$ (mg)</i>	138 (76,2%) 95,2 \pm 117,6
Ivabradine n, (%) <i>posologie $m \pm DS$ (% de dose)</i>	20 (11%) 70 \pm 20
Digoxine n, (%)	15 (8,3%)
Amiodarone n, (%)	35 (19,3%)
Anticoagulant n, (%)	66 (36,5%)
Réadaptation cardiaque **** n, (%)	62 (34,3%)

* : pourcentage de patients sous traitement de classe à posologie maximum ; ** : nombre de patients sous trithérapie avec la moyenne posologique des 3 traitements $\geq 50\%$ de la dose maximum ; *** : nombre de patients ne disposant pas de la trithérapie, ou n'étant pas à dose optimale (moyenne posologique des 3 traitements $< 50\%$ de la dose maximum) ; **** : réadaptation cardiaque au cours du suivi

E. PROPORTION DE DAI-CRT :

Sur les données du tableau 4, on constate que la grande majorité de nos patients (84%, n=152) avait été implanté d'un DAI triple chambre, en moyenne $4,6 \pm 6$ ans du début de la maladie, alors que seulement 62% (n=113) avaient un bloc de branche gauche complet sur l'ECG préimplantatoire.

Parmi les 39 malades ayant bénéficié d'un système de resynchronisation sans bloc de branche gauche complet sur l'ECG préimplantatoire, 12 patients avaient eu une ablation du His, 4 malades avaient été up-gradés d'un PM-CRT pour un DAI CRT, 2 avaient un hémibloc antérieur gauche (HBAG) et un bloc de branche droit (BBD) complet sur l'ECG, 17 avaient un HBAG isolé (6 implantés en 2009, 8 en 2010, 2 en 2012 et 1 en 2015), 2 avaient un BBD complet, et 2 un bloc complet indifférencié. 1 patient porteur d'une cardiopathie rythmique avait été appareillé d'un DAI-CRT dans un projet initial d'ablation du His mais qui n'a finalement pas été réalisé. Enfin 1 patient avait été appareillé en 2009 d'un système de resynchronisation sans indication retrouvée (QRS à 76ms, CMD idiopathique).

Tableau 4. Détails des défibrillateurs implantés dans notre cohorte et caractéristiques des patients

Résultats exprimés en moyenne (m) \pm écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

	DAI simple n=21	DAI double n=8	DAI-CRT n=152
Patients -n, (%)	21 (11,6%)	8 (4,4%)	152 (84%)
Ancienneté de la maladie avant implantation -m\pmDS (en années)	6,9 \pm 7,2	4,9 \pm 5,1	4,3 \pm 6
Ablation du His -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (16,4%)
Stade NYHA :			
Stade I -n, (%)	3 (14,3%)	1 (12,5%)	13 (8,6%)
Stade II -n, (%)	11 (52,4%)	7 (87,5%)	79 (52%)
Stade III -n, (%)	6 (28,6%)	0 (0%)	54 (35,5%)
Stade IV -n, (%)	1 (4,8%)	0 (0%)	6 (3,9%)
Largeur du QRS m\pmDS (ms), (n)	106,9 \pm 15,3 (21)	117,5 \pm 27,4 (8)	145,7 \pm 27,7 (144)
Bloc de branche gauche complet -n, (%)	1 (4,8%)	1 (12,5%)	111 (73%)
Cause de la CMD :			
Alcoolisme -n, (%)	0 (0%)	1 (12,5%)	4 (2,6%)
Chimiothérapie -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (5,3%)
Myocardite -n, (%)	1 (4,8%)	0 (0%)	4 (2,6%)
Maladie de système-n, (%)	3 (14,3%)	0 (0%)	2 (1,3%)
Rythmique -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (3,3%)
Familiale -n, (%)	3 (14,3%)	2 (25%)	8 (5,3%)
Laminopathie -n, (%)	0 (0%)	2 (25%)	2 (1,3%)
Valvulaire -n, (%)	0 (0%)	1 (12,5%)	13 (8,6%)
Non compaction -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (4,6%)
Conductive -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	38 (25%)
Idiopathique -n, (%)	14 (66,7%)	4 (50%)	63 (41,4%)

II. COMPLICATIONS EVOLUTIVES :

Le détail évolutif de nos patients est précisé dans le Tableau 5.

Tableau 5. Devenir évolutif de notre population globale

Résultats exprimés en moyenne (m) ± écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

	Population globale n=181
Patients -n, (%)	181 (100%)
Durée du suivi post-implantation -m±DS (années)	3,2 ± 2
ETT fin de suivi -n, (%)	
Evolution FEVG -m±DS (%), n	9,4 ± 13,9
Normalisation de la FEVG ≥ 45% -n, (%)	58 (34,5%)
Décès :	
Toutes causes -n, (%)	24 (13,3%)
Mort subite -n, (%)	2 (1,1%)
Mort hémodynamique -n, (%)	12 (6,6%)
Autres causes -n, (%)	5 (2,8%)
Pas de causes -n, (%)	5 (2,8%)
Evènements rythmiques :	
TV/FV* -n, (%) :	28 (15,5%)
FV -n, (%)	11 (6,1%)
TV -n, (%)	25 (13,8%)
Thérapies délivrées par le DAI :	
Chocs appropriés -n, (%)	15 (8,3%)
ATP -n, (%)	25 (13,8%)
Evènements rythmiques graves** -n, (%)	34 (18,8%)
Evènements hémodynamiques :	
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque aigue -n, (%)	107 (59,1%)
ECMO -n, (%)	3 (1,7%)
LVAD -n, (%)	3 (1,7%)
Grefe cardiaque -n, (%)	7 (3,9%)
Complications totales liées au DAI : -n, (%)	54 (29,8%)

*: nombre de patients ayant fait de la TV et/ou de la FV ; ** Evènements rythmiques graves : Mort subite, mort inexpliquée, TV, FV

A. EVENEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :

Au sein de notre population globale, 34 patients avaient présenté un événement rythmique grave (19%) au terme d'un suivi moyen de $3,2 \pm 2$ ans : 28 malades avaient eu au moins un épisode de TV et/ou FV traité par le DAI (82,4%), 2 étaient décédés de mort subite (5,9%), et 5 étaient décédés de cause inconnue (14,7%, dont un avait fait de la TV/FV au décours de son suivi).

Parmi les 28 patients aux antécédents d'arythmies ventriculaires graves traitées par le DAI soit 15,5% de notre effectif global, 3 avaient fait de la FV seule, 17 de la TV seule, et 8 des épisodes de FV et de TV. Aussi au sein de ce sous-groupe, la majorité des malades avait présenté un ou plusieurs épisodes rythmiques récidivants (n=17, soit 61%). Parmi ces arythmies ventriculaires graves, 74% avaient été traitées par ATP et 44% par chocs appropriés.

Le délai moyen de survenue du premier épisode rythmique grave par rapport au diagnostic de la CMD était mesuré à 7 ± 7 ans, avec au moins 25% des événements dans les 4 premières années, et près de 75% dans les 8 ans. Par rapport à l'implantation du DAI, ce délai était mesuré à 2 ± 2 ans ; avec au moins 25% des épisodes dans l'année suivant l'appareillage, et 75% dans les 3 ans.

B. EVENEMENTS HEMODYNAMIQUES :

Dans notre cohorte, plus de la moitié des patients avait été hospitalisée au moins une fois pour une décompensation cardiaque (59%), et parmi eux la quasi totalité (97%) avait présenté des épisodes récidivants. Par ailleurs, près d'un quart de ces malades avait présenté un tableau de choc cardiogénique nécessitant le recours à un traitement par inotrope positif (n=26).

3 malades ont eu besoin d'une assistance cardiaque temporaire de type ECMO, 1 a été greffé et les 2 autres sont décédés dans les suites de l'assistance. 3 patients ont été implantés d'une assistance de longue durée ventriculaire gauche (LVAD) dans l'attente d'une transplantation cardiaque (« bridge to transplantation »), 1 est décédé dans les suites opératoires et 2 sont actuellement en attente de greffe cardiaque. Enfin 7 patients ont été greffés, 1 est décédé dans les suites opératoires.

C. DECES :

Au terme d'un suivi moyen de 3 ± 2 ans, 24 patients sont décédés (13%) avec pour cause principale un tableau d'insuffisance cardiaque terminale ($n=12$, 6,6%). Parmi ces malades décédés, plus de la moitié avait déjà été hospitalisée pour choc cardiogénique nécessitant le recours à un support inotrope (54%). Aussi 3 d'entre eux avaient eu besoin d'une assistance cardiaque (2 ECMO, et 1 LVAD), et 1 avait été greffé cardiaque, tous décédés dans les suites opératoires.

Sur le plan rythmique, parmi les personnes décédées seulement 5 avaient présenté des épisodes d'arythmies ventriculaires graves au décours de leur suivi (21%). 4 d'entre eux sont décédés de cause hémodynamique, et 1 sans cause identifiée.

D. COMPLICATIONS DU DAI :

30% de nos patients ($n=54$) avaient présenté au moins une complication liée à l'implantation du DAI au terme d'un suivi moyen de 3 ± 2 ans. Parmi eux, 20 malades (20,4%) avaient fait plusieurs complications. L'ensemble des données relatives à ces incidents est détaillé dans le Tableau 6.

1. COMPLICATIONS LIEES AUX SONDES :

Pour la grande majorité, il s'agissait d'accidents liés aux sondes avec un taux de réintervention élevé à 18%. La principale cause était le déplacement de sonde (10%, $n=19$) concernant pour la grande majorité des cas la sonde VG (68%), et nécessitant un repositionnement au bloc opératoire pour 15 d'entre eux (79%). Aussi 6 patients (3,3%) avaient présenté une rupture de sonde VD dont la moitié s'était révélée par la survenue de chocs inappropriés. Parmi ces sondes fracturées, il y avait 2 sondes de marque Medtronic© 6935-55 et 6935-55, 2 sondes de marque Saint-Jude-Médicale Durata© 7122/65, et 2 sondes de marque BiotroniK Linx© S65.

Parmi les autres dysfonctionnements de sonde recueillis, on avait recensé pour l'essentiel de la sur-détection atriale avec commutation de mode ($n=6$), et des stimulations diaphragmatiques invalidantes ($n=5$).

2. COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

L'autre complication principale était l'infection sur DAI avec 7 cas recensés d'endocardite infectieuse sur sonde (3,9%) nécessitant l'extraction du DAI pour 6 patients. Le dernier est décédé sur un tableau de choc septique dans l'attente de l'explantation. Parmi ces 7 patients, 1 avait eu un antécédent de reprise opératoire pour déplacement de sonde, et 1 avait eu un antécédent d'extériorisation du boîtier de son DAI.

3. CHOCS INAPPROPRIÉS :

Dans notre étude, 9 patients (5%) avaient subi des chocs inappropriés dont les 2 principales causes étaient la rupture de sonde (33,3%), et l'erreur de discrimination d'ACFA (33,3%). Parmi les 3 autres, il y avait 2 cas de sur-détection d'interférences électro-magnétiques, et 1 cas de sur-détection de l'onde T à l'effort.

4. COMPLICATIONS LIÉES A LA PROCEDURE :

Concernant les accidents liés au geste, la principale complication était l'hématome de loge (3,9%) avec 72% de ces patients qui étaient sous anticoagulants et sans contexte de surdosage. L'un d'entre eux avait nécessité un drainage au bloc opératoire.

5. CONSÉQUENCES DE CES COMPLICATIONS :

Dans notre cohorte la survenue de complications a entraîné un décès (0,5%), 26% de prolongation de séjour hospitalier ou de ré-hospitalisation, et 18% de reprises opératoires.

Tableau 6. Complications liées au défibrillateur et leur retentissement

Résultats exprimés en en nombre (n) et pourcentage (%).

	Population globale n=181
Complications totales liées au DAI : -n, (%)	54 (29,8%)
Complications liées aux sondes :	
Déplacement de sonde -n, (%)	19 (10,5%)
Sonde VG -n, (%)	13 (68,4%)
Sonde VD -n, (%)	3 (15,7%)
Rupture de sonde -n, (%)	6 (3,3%)
Sonde VD -n, (%)	6 (100%)
Chocs inappropriés* -n, (%)	3 (50%)
Endocardite DAI -n, (%)	7 (3,9%)
Extraction -n, (%)	6 (85,7%)
Chocs inappropriés -n, (%)	9 (5%)
Rupture de sonde -n, (%)	3 (33,3%)
Erreur discrimination ACFA -n, (%)	3 (33,3%)
Autre dysfonction sonde -n, (%)	16 (8,8%)
Stimulation diaphragmatique -n, (%)	5 (2,8%)
Surdétection sonde atriale -n, (%)	6 (3,3%)
Surdétection sonde VD -n, (%)	3 (1,6%)
TRE** -n, (%)	2 (1,1%)
Reprise au bloc (repositionnement de sonde / changement / extraction de DAI) -n, (%)	33 (18,2%)
Complications liées à l'implantation :	
Epenchement / tamponnade -n, (%)	3 (1,7%)
Patients sous anticoagulant -n, (%)	1 (33,3)
DAI CRT -n, (%)	3 (100%)
Hématome loge -n, (%)	7 (3,9%)
Patients sous anticoagulant -n, (%)	5 (71,4%)
Pneumothorax iatrogène -n, (%)	5 (2,8%)
Drainage péricarde ou pneumothorax -n, (%)	8 (4,4%)
Complications liées au boîtier :	
Extériorisation -n, (%)	2 (1,1%)
Décès liés complications -n, (%)	1 (0,6%)

* : Nombre de rupture de sonde révélée par un ou plusieurs chocs inappropriés ; ** : Tachycardie par réentrée électronique

III. BILAN DIAGNOSTIQUE REALISE :

A. EXAMENS MORPHOLOGIQUES : ETT ET IRM CARDIAQUE :

Parmi nos patients, 98% avaient eu une ETT et 66% une IRM cardiaque avant l'implantation du DAI (Tableau 2). Pour 7 malades (6% des patients ayant eu l'examen) l'IRM cardiaque avait permis d'identifier la cause de la CMD avec 4 diagnostics de non compaction, et 3 de myocardite. Parmi les cas de CMD étiquetées comme « idiopathiques », près de 40% des patients n'ont jamais eu d'IRM cardiaque.

B. BILAN GENETIQUE :

Au sein de notre effectif global, 6% des patients avaient eu un bilan génétique et une mutation avait été identifiée pour 36% d'entre eux. Il s'agissait pour l'intégralité de mutation du gène LMNA permettant alors de confirmer le diagnostic de laminopathie chez ces malades.

Dans notre sous-groupe de CMD familiale, seulement 62% avaient eu un bilan génétique.

Parmi ces malades, 4 avaient un antécédent de mort subite chez un parent au premier degré, 3 avaient un antécédent de CMD avérée chez un parent au premier degré avec 1 cas de mort subite associée et 1 était atteint de la myopathie de Becker. Concernant ceux qui n'avaient pas eu de bilan génétique, le diagnostic de CMD familiale avait été posé sur un antécédent familial au premier degré de CMD avérée (3 cas) ou de mort subite (2 cas). La totalité de ces cas, n'ayant pas bénéficié de bilan génétique, avait été diagnostiqué avant 2012, et les trois quart avant 2010.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Concernant les CMD s'inscrivant dans le cadre d'une maladie de système, le diagnostic reposait pour 2 d'entre elles sur les données anatomopathologiques d'une biopsie myocardique (Amylose à transthyrétine, Glycogénose type IV). Les 3 autres diagnostics (vascularite à éosinophiles, polymyosite, sclérodémie systémique) s'appuyaient sur des biopsies cutanées ou musculaires.

IV. ANALYSE COMPARATIVE DE NOS 3 SOUS-GROUPES DE CMD :

Conscients de l'hétérogénéité du pronostic rythmique au sein même de cette riche famille des CMD non ischémiques, nous avons rassemblé les différentes étiologies recueillies en trois sous-groupes établis selon leur risque rythmique prévisible : les CMD potentiellement réversibles, les CMD familiales, et les autres. Dans notre cohorte, le groupe 3 était le plus représenté concernant 66% de notre population globale avec une très forte proportion de forme idiopathique (68%). Il y avait ensuite le groupe des CMD à potentiel réversible (27%) puis, moins fréquent, le groupe des causes familiales (7%) (Tableau 7).

Tableau 7. Détails de nos 3 groupes de CMD : réversibles, familiales, et les autres
Résultats exprimés en nombre (n) et pourcentage (%).

	Groupe 1 : CMD réversibles n=48	Groupe 2 : CMD familiale n=13	Groupe 3 : Autres n=120
Patients -n, (%)	48 (26,5%)	13 (7,2%)	120 (66,3%)
Cause de la CMD :			
Alcoolisme -n, (%)	5 (10,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Chimiothérapie -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (6,7%)
Myocardite -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,2%)
Maladie de système -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,2%)
Rythmique -n, (%)	5 (10,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Familiale -n, (%)	0 (0%)	13 (100%)	0 (0%)
Laminopathie -n, (%)	0 (0%)	4 (30,8%)	0 (0%)
Valvulaire -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (11,7%)
Non compaction -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (5,8%)
Conductive -n, (%)	38 (79,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Idiopathique -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	81 (67,5%)

L'ensemble des données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de ces trois sous-groupes de malades est exposé dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8. Comparaison des paramètres cliniques et paracliniques de nos 3 groupes de CMD (réversibles, familiales, et autres)

Résultats exprimés en moyenne (m) ± écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

	Groupe 1 : CMD réversibles n=48	Groupe 2 : CMD familiale n=13	Groupe 3 : Autres causes n=120	1vs 2 p	1 vs 3 p	2 vs 3 p
Patients n, (%)	48 (26,5%)	13 (7,2%)	120 (66,3%)			
Caractéristiques démographiques :						
Age à l'implantation-m±DS (années)	62,7 ± 10,9	46,2 ± 12	60,9 ± 13,2	<0,001	0,647	0,001
Hommes-n, (%)	24 (50%)	10 (76,9%)	90 (75%)	0,118	0,003	1,000
Comorbidités :						
Fibrillation atriale -n, (%)	21 (43,8%)	6 (46,2%)	64 (53,3%)	1,000	0,307	0,772
avant implantation -n, (%)	14 (29,2%)	2 (15,4%)	53 (44,2%)	0,276	0,065	0,022
Stade NYHA :						
Stade I-n, (%)	5 (10,4%)	3 (23,1%)	9 (7,5%)	0,344	0,567	0,231
Stade II-n, (%)	26 (54,2%)	6 (46,2%)	65 (54,2%)	0,625	1,000	0,604
Stade III-n, (%)	16 (33,3%)	4 (30,8%)	40 (33,3%)	0,866	1,000	0,857
Stade IV-n, (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	6 (5%)	0,322	0,314	0,014
ECG :						
Largeur du PR-m±DS (ms), (n)	191,9 ± 46,3 (18)	228,4 ± 76 (10)	198,6 ± 43,1 (59)	0,190	0,588	0,255
Largeur du QRS-m±DS (ms), (n)	158,5 ± 22 (47)	123,5 ± 25,5 (13)	133,8 ± 29,5 (113)	<0,001	<0,001	0,606
Bloc de branche gauche complet-n, (%)	45 (93,8%)	5 (38,5%)	63 (52,5%)	<0,001	<0,001	0,391
Bloc auriculo-ventriculaire-n, (%)	11 (22,9%)	4 (30,8%)	29 (24,2%)	0,599	0,864	0,642
Thérapeutique à l'implantation du DAI :						
Trithérapie de référence-n, (%) :	27 (56,3%)	7 (53,8%)	79 (65,8%)	1,000	0,289	0,738
posologie m±DS (% de dose)	60 ± 20	50 ± 40	50 ± 20	0,978	0,109	1,000
n, (%) de patient sous trithérapie optimale*	20 (41,7%)	6 (46,2%)	53 (44,2%)	0,783	0,770	0,897
n, (%) de patients sous traitement non optimal**	28 (58,3%)	7 (53,8%)	67 (55,8%)	0,783	0,770	0,897
Amiodarone-n, (%)	7 (14,6%)	2 (15,4%)	26 (21,7%)	0,946	0,270	0,579
Anticoagulant-n, (%)	11 (22,9%)	3 (23,1%)	52 (43,3%)	1,000	0,014	0,237
Ancienneté de la maladie avant implantation -m±DS (années)	4 ± 5,5	4,3 ± 5,6	4,9 ± 6,4	0,870	0,393	0,739
DAI CRT n, (%)	47 (97,9%)	8 (61,5%)	97 (80,8%)	0,024	<0,001	0,156
Ablation du His n, (%)	6 (12,5%)	1 (7,7%)	18 (15%)	0,600	0,669	0,394
BNP-m±DS (pg/ml), n	512 ± 751,3 (44)	297,6 ± 313,5 (13)	521,6 ± 589,1 (114)	0,826	1,000	0,657
IRM cardiaque, (%)	29 (60,4%)	11 (84,6%)	80 (66,7%)	0,067	0,456	0,130
FEVG -m±DS (%), n	28 ± 7,2 (29)	32,7 ± 10,9 (11)	25,1 ± 7,7 (80)	0,206	<0,001	1,000
≤ 25%-n, (%)	9 (31%)	3 (27,3%)	46 (57,5%)	0,823	<0,001	0,067
25 < FEVG ≤ 35% -n, (%)	16 (55,2%)	4 (36,4%)	28 (35%)	0,307	0,555	0,934
> 35%-n, (%)	4 (13,8%)	4 (36,4%)	6 (7,5%)	0,194	0,662	0,090
VTDVG -m±DS (ml/m ²), n	159,7 ± 59,5 (27)	145,9 ± 52,5 (10)	155,9 ± 54 (77)	0,502	1,000	1,000
Rehaussement tardif-n, (%)	9 (31%)	8 (72,7%)	35 (44,3%)	0,030	0,271	0,109

*: nombre de patients sous trithérapie avec la moyenne posologique des 3 traitements ≥ 50% de la dose maximum ;

** : nombre de patients ne disposant pas de la trithérapie, ou n'étant pas à dose optimale (moyenne posologique des 3 traitements < 50% de la dose maximum)

A. ANALYSE DU GROUPE 1 : LES CMD POTENTIELLEMENT REVERSIBLES :

Le groupe 1 représente les CMD à potentiel de récupération en cas de thérapeutiques adaptées. Il se composait de 10% de CMD alcooliques, 10% de CMD rythmique, et 80% de CMD conductives.

1. DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES :

Le groupe des CMD potentiellement réversible rassemblait autant d'hommes que de femmes, avec un âge moyen avancé à 63 ± 11 ans. Dans ce sous-groupe, 44% des malades avaient un antécédent d'ACFA et pour 30%, elle était connue avant l'implantation du DAI.

Au moment de la pose du dispositif, les patients étaient pour la majorité paucisymptomatiques ou asymptomatiques (54% stade II et 10% stade I de la NYHA).

La taille moyenne du QRS était significativement allongée à 159 ± 22 ms ($p < 0,001$) avec une très forte proportion de patients porteurs de bloc de branche gauche complet (94%) significativement plus élevé que dans les deux autres groupes ($p < 0,001$) et qu'il faut mettre en corrélation avec le taux important de CMD conductive recensé dans ce groupe (80%).

Sur les résultats de l'ETT et de l'IRM cardiaque, la majorité des patients (55%) avait une FEVG comprise entre 25 et 35% avant l'intervention.

2. DONNEES THERAPEUTIQUES :

Sur le plan thérapeutique, 56% des malades disposaient de la trithérapie recommandée au moment de l'implantation du DAI et 42% étaient optimisés avec une dose moyenne des 3 traitements supérieure ou égale à 50% de la posologie maximum. 15% d'entre eux étaient sous amiodarone, et 23% sous anticoagulant à corréler avec le taux de 29% de d'ACFA connue en pré-opératoire.

La quasi totalité des patients de ce groupe (98%) avait bénéficié d'un DAI-CRT après un délai moyen de $4 \pm 5,5$ ans d'évolution de la cardiomyopathie, avec un taux significativement plus important que dans les 2 autres groupes ($p=0,024$ par comparaison au groupe 2 et $p=0,002$ par comparaison au groupe 3). Parmi ces 47 malades resynchronisés, 45 avaient un bloc de branche gauche complet pré-implantation (96%), 1 présentait un hémibloc antérieur gauche à 104 ms (2%), et 1 avait été ablaté du His (2%).

3. PRONOSTIC EVOLUTIF :

Le pronostic évolutif de ce groupe de patients était clairement favorable avec une amélioration significative de la fonction systolique du VG avec une progression moyenne de $23 \pm 10\%$ ($p < 0,001$) et une normalisation de la FEVG $\geq 45\%$ pour 98% des malades ($p < 0,001$) au terme d'un suivi moyen de $3,3 \pm 2$ ans.

L'autre élément majeur était l'absence complète d'événement rythmique grave recensé au cours du suivi de ces malades avec un pronostic rythmique significativement meilleur que celui des patients du groupe 2 (0% contre 23% $p=0,008$) et du groupe 3 (0% contre 26% $p < 0,001$).

40% avaient été hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigüe, et aucun n'avait nécessité de recours à une greffe cardiaque ou à une assistance.

Enfin un patient seulement était décédé de cause hémodynamique sur un tableau d'insuffisance cardiaque terminale, avec taux de mortalité toutes causes ($p=0,003$) et hémodynamique ($p=0,035$) significativement plus bas que celui du groupe 3.

4. COMPLICATIONS DU DAI :

Au cours de leur suivi, 25% des patients avaient présenté des complications précoces ou tardives liées à l'implantation du DAI.

B. ANALYSE DU GROUPE 2 : LES CMD FAMILIALES :

Le groupe 2 regroupait les CMD dites familiales (n=13) avec 4 cas de laminopathies avérées, 1 myopathie de Becker, et 8 cas diagnostiqués sur des antécédents familiaux au premier degré de CMD avérée et/ou mort subite.

1. DONNEES CLINIQUES :

Ce sous-groupe de malades était majoritairement composé d'hommes (77%), significativement jeunes par comparaison au groupe 1 ($p < 0,001$) et au groupe 3 ($p=0,001$) avec un âge moyen à l'implantation du DAI de 46 ± 12 ans.

Parmi les comorbidités recensées, 46% avaient un antécédent d'ACFA et pour 15% elle était connue avant l'appareillage.

A l'implantation du DAI, quasiment un quart des patients étaient asymptomatiques (23% stade I de la NYHA), et 76% étaient en insuffisance cardiaque légère à modérée (46% stade II, 31% stade III de la NYHA). Ces résultats concordent avec la faible élévation du BNP dosé en moyenne à 298 ± 314 pg/ml avant l'intervention.

L'ECG préimplantatoire retrouvait un allongement moyen du PR à $228,4 \pm 76$ ms. Par ailleurs, parmi ce groupe de CMD familiales, tous présentaient un trouble conducteur sur l'ECG, avec notamment 31% de BAV 1 et 39% de bloc de branche gauche.

2. DONNEES PARACLINIQUES :

D'après les données échographiques et IRM réalisées avant la pose du DAI, la FEVG, chez ces malades, était peu altérée, mesurée en moyenne à $33 \pm 11\%$. 36% des malades avaient une FEVG $> 35\%$. L'analyse du rehaussement tardif à l'IRM cardiaque avait objectivé une très forte proportion de fibrose myocardique chez ces malades avec 73% de patients concernés, significativement plus important que dans le groupe 1 (73% versus 31% $p=0,03$).

Concernant le diagnostic génétique, 62% des patients avaient eu un bilan génétique avec une rentabilité diagnostique de 36% et uniquement des mutations du gène LMNA avaient été retrouvées. A l'inverse, 38% des malades n'avaient pas eu de bilan génétique et le diagnostic de CMD familial avait été retenu sur un antécédent familial au premier degré de CMD avérée (3 cas) ou de mort subite (2 cas). La totalité de ces cas avait été diagnostiquée avant 2012, et les trois quart avant 2010.

3. DONNEES THERAPEUTIQUES :

Sur le plan thérapeutique, 54% des patients disposaient de la trithérapie au moment de l'implantation du DAI, et 46% étaient à dose optimale (avec une dose moyenne des 3 traitements supérieure ou égale à 50% de la posologie maximum).

4. PRONOSTIC EVOLUTIF :

Le pronostic évolutif de ces patients était relativement sombre, comparable à celui des malades du groupe 3. Au terme d'un suivi moyen de $4,1 \pm 2,5$ ans, 23% des malades avaient présenté un événement rythmique grave : 1 avait fait un épisode de TV, 1 avait fait 2 TV et 1 avait fait une FV et une TV. Parmi ces 3 patients, il y avait un malade atteint de laminopathie, et 2 avec un antécédent familial de mort subite au premier degré associée à une CMD avérée sans mutation retrouvée.

Au-delà du pronostic rythmique, l'évolution hémodynamique était tout aussi péjorative avec 62% d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, 1 patient assisté par ECMO (7,7%) puis greffé, et 3 autres malades greffés (31%). Parmi ces 4 patients, il y avait 2 malades atteints de laminopathie, 1 patient avec un antécédent familial de mort subite sur CMD avérée, et 1 malade avec un antécédent familial de transplantation cardiaque sur une CMD avérée. La proportion de patients greffés dans ce groupe était plus importante que dans le groupe 3 (31% contre 2,5%) avec une différence aux limites de la significativité ($p=0,056$) par défaut de puissance lié à l'effectif restreint de malades du groupe 2 ($n=13$).

Aucun décès n'a été enregistré dans ce groupe.

5. CAS PARTICULIER DES LAMINOPATHIES :

Il s'agissait de 4 malades, de sexe masculin, avec un âge moyen au diagnostic de 37 ± 7 ans.

Tous avaient des troubles conductifs sur l'ECG préimplantatoire avec surtout trois quarts de BAV 1 et particulièrement important (mesuré à 380 ms, 395 ms et 446 ms).

L'IRM cardiaque préopératoire avait objectivé pour les trois quart un rehaussement tardif.

Sur le plan évolutif, la moitié des malades avait présenté des événements cardiaques graves : l'un à l'âge de 33 ans et atteint d'une dystrophie myotonique Emery Dreifusss avait fait un épisode de TV et de FV traité par le DAI, puis avait été transplanté cardiaque la même année, l'autre avait été greffé à l'âge de 41 ans, sans n'avoir jamais présenté de complications rythmiques.

6. COMPLICATIONS DU DAI :

Aussi préoccupant que le pronostic évolutif, quasiment la moitié des patients (46%) avait présenté au moins une complication liée au DAI au cours de leur suivi majoritairement lié à des dysfonctionnements de sondes de type stimulation diaphragmatique, et des cas de sur-détection atriale. Ce taux était plus élevé que dans les 2 autres groupes sans différence significative.

C. ANALYSE DU GROUPE 3 : LES AUTRES CMD :

Le groupe 3 rassemblait le reste des CMD n'appartenant ni aux groupes des CMD potentiellement réversible, ni aux groupes des CMD familiales. Il se composait en grande majorité de CMD idiopathiques (68%). Parmi les autres causes recensées, il y avait 6% de CMD post-chimiothérapie, 4% de myocardite, 4% de CMD s'intégrant dans une maladie de système, 12% de CMD valvulaire, et 6% de cas de non compaction (Tableau 7).

Concernant les CMD post-chimiothérapie (n=8), il s'agissait pour l'essentiel de cas secondaires aux anthracyclines (lymphomes, cancers du sein). Pour ce qui est des CMD liées à une maladie de système (n=5), il y avait un cas de Glycogénose type IV, une amylose à transthyréline, une vascularite à éosinophiles, une polymyosite, et une sclérodémie systémique, tous documentés par données anatomopathologiques sur biopsie cardiaque, cutanée ou musculaire.

1. DONNEES CLINIQUES :

Le groupe 3 était formé en grande majorité d'hommes (75%) avec un âge moyen avancé à 61 ± 13 ans. 53% des malades avaient un antécédent d'ACFA, et pour 44% l'arythmie auriculaire était connue avant l'implantation du DAI.

La grande majorité des patients (87%) était symptomatique au moment de l'intervention, en insuffisance cardiaque légère à modérée (54% stade II et 33% stade III de la NYHA).

Sur l'ECG préimplantatoire, il y avait un allongement moyen du QRS mesuré à 134 ± 30 ms et 53% des malades présentaient un bloc de branche gauche complet.

2. DONNEES PARACLINIQUES :

Dans ce sous-groupe, la FEVG moyenne était mesurée à $25 \pm 7\%$ sur l'IRM cardiaque.

Pour près de la moitié des patients (44%), on avait noté la présence d'un rehaussement tardif à l'IRM cardiaque. Plus de la moitié des patients (58%) avait une altération sévère de la FEVG $< 25\%$. Concernant le bilan étiologique réalisé dans ce groupe dominé par la forte proportion de forme idiopathique, près de 40% des malades n'avaient pas eu d'IRM cardiaque et seulement 6% avaient eu un bilan génétique.

3. DONNEES THERAPEUTIQUES :

Sur le plan thérapeutique, le taux de patients sous trithérapie référente en préimplantatoire était particulièrement élevé, estimé à 66% et près de la moitié était sous traitement optimal (avec une dose moyenne des 3 traitements supérieure ou égale à 50% de la posologie maximum).

Près de la moitié des patients (43%) était sous anticoagulant curatif en pré-implantation, à mettre en corrélation avec la proportion d'ACFA connue en pré-opératoire mesurée à 44%.

4. PRONOSTIC EVOLUTIF :

Le pronostic évolutif de ce groupe de patients était particulièrement grave tant sur le plan hémodynamique que rythmique, comparable à celui du groupe 2.

Malgré les taux honorables de trithérapie référente ($> 65\%$ des malades) et de resynchronisation cardiaque (81% dont 65% en accord avec les recommandations de classe I, A), l'évolution de la FEVG était relativement médiocre avec une progression moyenne de $5 \pm 12\%$ et seulement 12% de patients qui avaient normalisé leur FEVG ($\geq 45\%$) au terme d'un suivi moyen de $3,1 \pm 2$ ans.

D'autre part, 26% des patients ($n=31$) avaient présenté un événement rythmique grave au cours de leur suivi : 25 malades avaient fait des épisodes de TV/FV, 2 étaient décédés de mort subite, et 5 étaient décédés de cause inconnue.

Parmi ces 31 patients, la grande majorité était atteinte de CMD idiopathique (81%). Quant aux autres causes de CMD incriminées, on avait recensé 2 CMD aux anthracyclines (1 secondaire à un lymphome, 1 à un cancer du sein), 2 myocardites, 1 CMD valvulaire avec double remplacement valvulaire aortique et mitral, et 1 non compaction du VG.

Le pronostic hémodynamique était tout aussi défavorable. 2 patients avaient nécessité le recours à une assistance temporaire de type ECMO et étaient décédés dans les suites opératoires (1 était sur liste de greffe). Par ailleurs, 3 patients avaient eu besoin d'une assistance de longue durée de type LVAD ; parmi eux 1 est décédé et les 2 autres sont actuellement sur liste de greffe. 3 autres patients avaient été greffés.

Enfin, 23 malades au total sont décédés (19%) dont 11 de causes hémodynamiques et 2 de mort subite.

Comme pour les événements rythmiques graves, la quasi totalité de ces patients assistés, greffés, et décédés étaient atteints de CMD idiopathique (n=18). Il y avait aussi 2 cas recensé de non compaction, et 1 CMD valvulaire avec remplacement valvulaire mitral.

5. CAS PARTICULIER DES CMD IDIOPATHIQUES :

Dans le sous-groupe des CMD idiopathiques, nous avons recueilli 31% d'événements rythmiques graves (n=25) comprenant 2 morts subites, 3 décès de cause inconnue, et 20 épisodes d'arythmie ventriculaire grave (TV/FV). 9% avaient nécessité le recours à une transplantation cardiaque, une ECMO ou un LVAD. Par ailleurs, la mortalité toutes causes était élevée à 22%.

Concernant ces 25 patients ayant présenté des événements rythmiques graves et atteints de CMD idiopathique, la moyenne d'âge au diagnostic était mesurée à 60 ± 12 ans, avec 5 patients jeunes (≤ 50 ans). Aucun n'avait d'antécédents familiaux de mort subite, 23 présentaient des troubles conductifs sur l'ECG dont 9 blocs de branche gauche complet, et 7 BAV 1.

6. COMPLICATIONS DU DAI :

Au cours du suivi, 30% des patients avaient présenté des complications précoces ou tardives liées au DAI.

Tableau 9. Devenir évolutif de nos 3 groupes de CMD (réversibles, familiales, et autres)

Résultats exprimés en moyenne (m) ± écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

	Groupe 1 : CMD réversibles n=48	Groupe 2 : CMD familiale n=13	Groupe 3 : Autres causes n=120	1vs 2 p	1 vs 3 p	2 vs 3 p
Patients -n, (%)	48 (26,5%)	13 (7,2%)	120 (66,3%)			
Durée du suivi post-implantation -m±DS (années)	3,3 ± 2	4,1 ± 2,5	3,1 ± 2			
ETT fin de suivi -n, (%)						
Evolution FEVG -m±DS (%), n	22,7 ± 10,2 (43)	1,6 ± 15,1 (11)	5 ± 11,5 (111)	< 0,001	< 0,001	1,000
Normalisation de la FEVG ≥ 45% -n, (%)	43 (97,7%)	2 (18,2%)	13 (11,5%)	< 0,001	< 0,001	0,808
Décès :						
Toutes causes -n, (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	23 (19,2%)	0,323	0,003	0,124
Mort subite -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)	-	1,000	1,000
Mort hémodynamique -n, (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	11 (9,2%)	0,323	0,035	0,600
Autres causes -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,2%)	-	0,323	1,000
Pas de cause -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,2%)	-	0,579	1,000
Evènements rythmiques :						
TV/FV*-n, (%) :						
FV -n, (%)	0 (0%)	3 (23,1%)	25 (20,8%)	0,008	< 0,001	0,862
TV -n, (%)	0 (0%)	1 (7,7%)	10 (8,3%)	0,216	0,064	0,938
TV -n, (%)	0 (0%)	3 (23,1%)	22 (18,3%)	0,008	0,001	0,173
Thérapies délivrées par le DAI :						
Chocs appropriés -n, (%)	0 (0%)	1 (7,7%)	14 (11,4%)	0,384	< 0,001	0,636
ATP -n, (%)	0 (0%)	2 (15,4%)	23 (19,2%)	0,043	< 0,001	0,110
Evènements rythmiques graves** -n, (%)	0 (0%)	3 (23,1%)	31 (25,8%)	0,008	< 0,001	1,000
Complications liées au DAI :						
Complications totales : -n, (%)	12 (25%)	6 (46,2%)	36 (30%)	0,176	0,575	0,345
Epenchement / tamponnade -n, (%)	0 (0%)	1 (7,7%)	2 (1,7%)	0,213	1,000	0,267
Chocs inappropriés -n, (%)	2 (4,2%)	0 (0%)	7 (5,8%)	1,000	1,000	1,000
Endocardite DAI -n, (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	6 (5%)	1,000	0,674	1,000
Extériorisation -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)	-	1,000	1,000
Hématome loge -n, (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	6 (5%)	1,000	0,674	1,000
Pneumothorax iatrogène -n, (%)	4 (8,3%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0,569	0,024	1,000
Rupture sonde -n, (%)	1 (2,1%)	1 (7,7%)	4 (3,3%)	0,384	1,000	0,407
Déplacement de sonde -n, (%)	3 (6,3%)	2 (15,4%)	14 (11,7%)	0,287	0,370	0,836
Autre Dysfonction sonde -n, (%)	5 (10,4%)	5 (38,5%)	6 (5%)	0,028	0,297	0,001
Reprise au bloc opératoire*** -n, (%)	3 (6,3%)	4 (30,8%)	26 (21,7%)	0,032	0,022	0,489
Drainage péricarde ou pneumothorax -n, (%)	4 (8,3%)	1 (7,7%)	3 (2,5%)	1,000	0,104	0,341
Décès liées complications -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	1,000	1,000
Evènements hémodynamiques :						
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque aigue -n, (%)	19 (39,6%)	8 (61,5%)	80 (66,7%)	0,180	0,002	0,732
ECMO -n, (%)	0 (0%)	1 (7,7%)	2 (1,7%)	0,337	0,158	0,453
LVAD -n, (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,5%)	-	0,083	0,083
Greffe cardiaque -n, (%)	0 (0%)	4 (30,8%)	3 (2,5%)	0,039	0,083	0,056

*: nombre de patients ayant fait de la TV et/ou de la FV ; ** Evènements rythmiques graves : Mort subite, mort inexpliquée, TV, FV ; *** reprise au bloc opératoire repositionnement de sonde, changement, extraction de DAI

V. EVOLUTION THERAPEUTIQUE ET IMPACT PRONOSTIC :

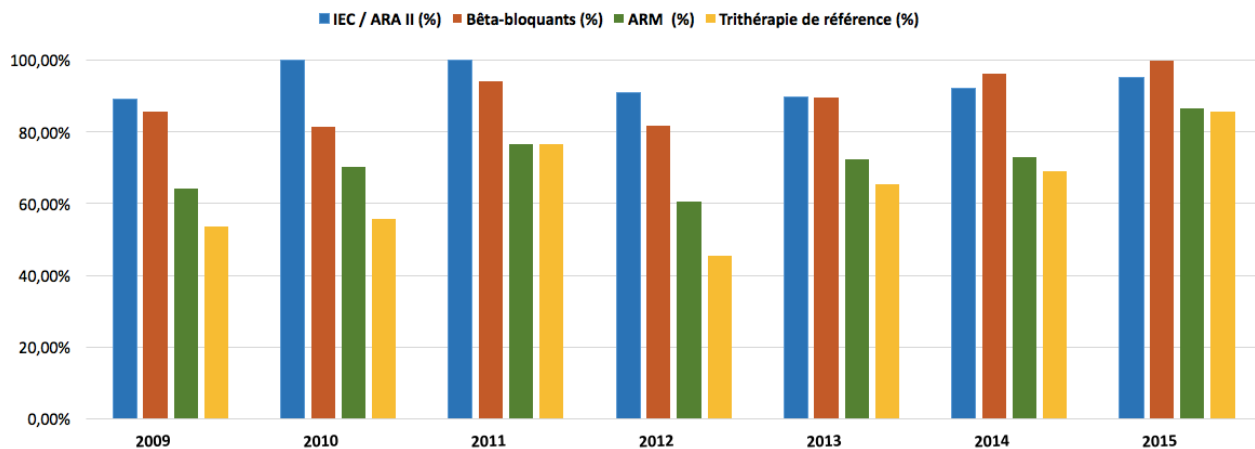
A.EVOLUTION DES TAUX DE PRESCRIPTION DE LA TRITHERAPIE DE 2009 A 2015 :

Sur les données thérapeutiques préimplantatoire nous avons pu analyser l'évolution des pratiques et l'application des recommandations dans la prescription et l'optimisation du traitement conventionnel avant la pose du DAI de 2009 à 2015 (Figure 25).

On constate ainsi une amélioration progressive et remarquable de +32% des taux de prescription de la trithérapie entre 2009 et 2015 (54% en 2009 contre 86% en 2015). Ces chiffres reflètent l'évolution des prescriptions propres à chaque classe thérapeutique, plus marquée pour les ARM avec +22%, plus légère pour les bêta-bloquant (+ 14%), et moindre pour les IEC/ARA II (+6 %) déjà considérablement prescrit à l'époque (89% sous IEC/ARAII).

L'autre évolution frappante concerne la meilleure optimisation des posologies de la trithérapie avant l'implantation du DAI avec 25% de patients en plus sous trithérapie optimale (55% en 2015 contre 30% en 2009).

Figure 25. Evolution des thérapeutiques de référence de 2009 à 2015 en préimplantatoire du DAI



B. EVOLUTION DE LA RESYNCHRONISATION DE 2009 A 2015 :

L'évolution du taux et du type de DAI implantés entre 2009 et 2015 sur la population globale, et au sein de notre cohorte, est détaillé dans la Figure 24.

Sur la totalité des défibrillateurs implantée sur le CHU de Bordeaux entre 2009 et 2015, indépendamment de l'indication, on assiste à une diminution progressive de la proportion de DAI-CRT (43% en 2015 contre 67% en 2009) au profit des DAI simple chambre essentiellement (36% en 2015 contre 12% en 2009) tandis que le taux de DAI double chambre est resté stable.

On retrouve les mêmes constatations au sein de notre cohorte.

L'ensemble de ces résultats reflète l'évolution des pratiques de resynchronisation cardiaque depuis 2009 avec une plus forte sélection des malades éligibles sur les données des recommandations ESC publiées en 2012.

Enfin le délai d'implantation du DAI par rapport au diagnostic de la CMD au sein de notre population est resté plutôt stable en 2009 et 2015.

C. IMPACT PRONOSTIC DE LA TRITHERAPIE OPTIMISEE :

Les résultats de l'analyse comparative des deux groupes thérapeutiques sont présentés dans le tableau 10. Nous avons considéré sous traitement médical optimal, tout patient sous trithérapie référente (IEC/ARA II, et Bêta-bloquant et ARM) et avec une posologie moyenne pour ces trois traitements $\geq 50\%$ de la dose maximale.

Dans ces deux groupes, la proportion de CMD réversibles, familiales et autres causes était comparable. Il y avait par contre significativement plus de malades en insuffisance cardiaque stade III de la NYHA dans le groupe insuffisamment traité par comparaison au groupe sous traitement médical optimal (44% contre 19% $p < 0,001$) sans pour autant de différence significative sur la FEVG ($p=0,232$) ni sur les performances physiques au test de marche ($p=0,476$) ou à l'épreuve d'effort ($p=0,740$).

Par comparaison il y avait dans le groupe sous trithérapie optimale une diminution significative de la mortalité toutes causes (8% contre 18% p=0,048) mais aussi du taux d'événements rythmiques graves (10% contre 26% p=0,008) avec une réduction significative des épisodes de TV/FV (9% contre 21% p=0,03) et du taux consécutif de thérapies appropriées (3% contre 13% avec p=0,013 pour les chocs, et 5% contre 21% p=0,003 pour les ATP). Par contre, l'optimisation thérapeutique n'avait pas d'impact significatif sur l'amélioration de la fonction systolique cardiaque, ni dans la réduction des épisodes de décompensation cardiaque aiguë ou le taux de greffe cardiaque.

Tableau 10. Impact d'un traitement médical optimal sur le devenir des patients

	Traitement optimal* n=79	Traitement non optimal ** n=102	P
Patients (%)	79 (43,6%)	102 (56,4%)	
Groupes de CMD :			
Groupe 1 (CMD réversibles) -n, (%)	20 (25,3%)	28 (27,5%)	0,748
Groupe 2 (CMD familiales) -n, (%)	6 (7,6%)	7 (6,9%)	0,852
Groupe 3 (autres) -n, (%)	53 (67,1%)	67 (65,6%)	0,844
Stade NYHA :			
Stade I -n, (%)	11 (13,9%)	6 (5,9%)	0,081
Stade II -n, (%)	50 (63,3%)	47 (46,1%)	0,021
Stade III -n, (%)	15 (19%)	45 (44,1%)	< 0,001
Stade IV -n, (%)	3 (3,8%)	4 (3,9%)	0,956
Test de marche 6 min :			
≤ 300 mètres, (%)	2 (8,3%)	3 (15,8%)	0,476
> 300 mètres, (%)	22 (91,7%)	16 (84,2%)	0,476
Pic de VO2 > 12 (ml/kg) à l'épreuve d'effort -n, (%)	20 (76,9%)	21 (80,8%)	0,740
FEVG à l'implantation -m±DS (%), n :	29,6 ± 4,3 (78)	28,5 ± 6 (100)	0,232
Evolution de la FEVG -m±DS (%), n	9,2 ± 11,4 (72)	9,5 ± 11,1 (93)	0,889
Décès :			
Toutes causes -n, (%)	6 (7,6%)	18 (17,6%)	0,048
Mort subite -n, (%)	1 (1,3%)	1 (1%)	0,856
Mort hémodynamique -n, (%)	5 (6,3%)	7 (6,9%)	0,887
Autres causes -n, (%)	0 (0%)	5 (4,9%)	0,046
Pas de cause -n, (%)	0 (0%)	5 (4,9%)	0,046
Evènements rythmiques :			
TV/FV*** -n, (%) :	7 (8,9%)	21 (20,6%)	0,030
FV -n, (%)	1 (1,3%)	10 (9,8%)	0,017
TV -n, (%)	6 (7,6%)	19 (18,6%)	0,033
Thérapies délivrées par le DAI :			
Chocs appropriés -n, (%)	2 (2,5%)	13 (12,7%)	0,013
ATP -n, (%)	4 (5,1%)	21 (20,6%)	0,003
Evènements rythmiques graves**** -n, (%)	8 (10,1%)	26 (25,5%)	0,008
Evènements hémodynamiques :			
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë -n, (%)	44 (55,7%)	63 (61,8%)	0,413
ECMO -n, (%)	0 (0%)	3 (2,9%)	0,126
LVAD -n, (%)	3 (3,8%)	0 (0%)	0,048
Greffe cardiaque -n, (%)	2 (2,5%)	5 (4,9%)	0,415

Résultats exprimés en moyenne (m) ± écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

* : nombre de patients sous trithérapie avec la moyenne posologique des 3 traitements ≥ 50% de la dose maximum ;

** : nombre de patients ne disposant pas de la trithérapie, ou n'étant pas à dose optimale (moyenne posologique des 3 traitements < 50% de la dose maximum) *** : nombre de patients ayant fait de la TV et/ou de la FV ; ****

Evènements rythmiques graves : Mort subite, mort inexpliquée, TV, FV

VI. FACTEURS DE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :

A. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ DES ÉVÉNEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :

Les données cliniques et paracliniques des patients ayant fait des événements rythmiques graves au cours de leur suivi sont détaillées dans le tableau 11.

Dans notre étude, au terme d'un suivi moyen de $3,2 \pm 2$ ans, 34 patients, soit 19% de notre effectif, avaient présenté un événement rythmique grave (TV/FV, mort subite, décès de cause inconnue). Par comparaison avec la population sans événement rythmique grave, ce sous-groupe de patients était significativement composé d'une majorité d'hommes ($p=0,007$) et on observait comme principale CMD incriminée, la forme idiopathique ($p=0,001$). Les CMD potentiellement réversibles étaient significativement de meilleur pronostic rythmique (cause conductive $p < 0,001$, cause rythmique $p=0,025$ et cause alcoolique $p=0,025$). Ces malades aux complications rythmiques présentaient sur l'ECG préimplantatoire un QRS significativement peu allongé à 124 ± 29 ms ($p=0,002$), et une proportion significativement faible de BBG (35% contre 69% $p < 0,001$).

Par ailleurs, les taux de prescription des traitements de référence étaient certes comparables, mais ils étaient à dose significativement plus faible avec aussi moins de malades à posologie maximum pour les IEC/ARA II ($p=0,014$ et $p=0,025$), les Bêta-bloquants ($p=0,008$ et $p=0,019$), et les ARM ($p=0,01$). Le taux de patients sous trithérapie optimale était aussi significativement plus faible (23,5% contre 48,3% $p=0,005$).

La FEVG moyenne était mesurée par l'IRM préimplantatoire à 28 ± 7 %, et 45% des patients avaient un rehaussement tardif à l'IRM cardiaque, avec des résultats comparables.

Enfin, ces patients étaient pauci-symptomatiques pour la majorité (6% en stade I et 59% en stade II) au moment de l'implantation du DAI, avec des performances significativement meilleures à l'épreuve d'effort par comparaison à la population sans complication rythmique grave (100% avaient un pic de $VO_2 > 12$ ml/kg contre 74% avec $p < 0,001$).

Tableau 11. Caractéristiques des patients ayant présenté des événements rythmiques graves

	Population avec ERG* n=34	Population sans ERG* n=147	p
Patients n, (%)	34 (100%)	147 (100%)	
Caractéristiques démographiques :			
Age à l'implantation m±DS (années)	63 ± 13	60 ± 10	0,179
Hommes -n, (%)	30 (88,2%)	94 (63,9%)	0,007
Cause de la CMD :			
Alcoolisme -n, (%)	0 (0%)	5 (3,4%)	0,025
Chimiothérapie -n, (%)	2 (5,9%)	6 (4%)	0,685
Myocardite -n, (%)	2 (5,9%)	3 (2%)	0,373
Maladie de système -n, (%)	0 (0%)	5 (3,4%)	0,025
Rythmique -n, (%)	0 (0%)	5 (3,4%)	0,025
Familiale -n, (%)	3 (8,8%)	10 (6,8%)	0,708
Laminopathie -n, (%)	1 (2,9%)	3 (2%)	0,777
Valvulaire -n, (%)	1 (2,9%)	13 (8,8%)	0,121
Non compaction -n, (%)	1 (2,9%)	6 (4%)	0,736
Conductive -n, (%)	0 (0%)	38 (25,8%)	< 0,001
Idiopathique -n, (%)	25 (73,5%)	56 (38,1%)	0,001
ATCD de mort subite familiale -n, (%)	2 (5,9%)	6 (4,1%)	0,685
ACFA -n, (%)	21 (61,8%)	70 (47,6%)	0,139
Stade NYHA à l'implantation :			
Stade I -n, (%)	2 (5,9%)	15 (10,2%)	0,372
Stade II -n, (%)	20 (58,8%)	77 (52,4%)	0,501
Stade III -n, (%)	8 (23,5%)	52 (35,4%)	0,162
Stade IV -n, (%)	4 (11,8%)	3 (2%)	0,098
Test de marche 6min : m±DS (mètres), n	530 ± 170 (6)	479,1 ± 94 (37)	0,508
≤ 300 mètres -n, (%)	1 (16,7%)	4 (10,8%)	0,749
> 300 mètres, -n, (%)	5 (83,3%)	33 (89,2%)	0,749
ECG à l'implantation :			
Largeur du QRS m±DS (ms), (n)	123,8 ± 29,1 (31)	143,1 ± 24,5 (142)	0,002
Bloc de branche gauche complet -n, (%)	12 (35,3%)	101 (68,7%)	< 0,001
Traitements à l'implantation :			
IEC / ARA II n, (%) :	30 (88,2%)	139 (93,6%)	0,291
posologie m±DS (% de dose)	50 ± 30	70 ± 30	0,014
n, (%) à posologie maximum	6 (20%)	52 (35,4%)	0,025
Bêta-bloquants n, (%) :	30 (88,2%)	131 (89,1%)	0,887
posologie m±DS (% de dose)	40 ± 30	60 ± 30	0,008
n, (%) à posologie maximum	4 (13,3%)	41 (27,9%)	0,019
ARM n, (%) :	20 (58,8%)	108 (73,5%)	0,123
posologie m±DS (% de dose)	50 ± 10	60 ± 20	0,138
n, (%) à posologie maximum	1 (5%)	20 (13,6%)	0,010
Trithérapie de référence n, (%) :	18 (52,9%)	95 (64,6%)	0,227
posologie m±DS (% de dose)	40 ± 20	50 ± 20	0,011
n, (%) de patient sous trithérapie optimale**	8 (23,5%)	71 (48,3%)	0,005
n, (%) de patients sous traitement non optimal ***	26 (76,5%)	76 (51,7%)	0,005
Amiodarone n, (%) :	7 (20,6%)	28 (19%)	0,843
DAI triple chambre n, (%)	29 (85,3%)	123 (83,7%)	0,815
BNP à l'implantation : -m±DS (pg/ml), n	593,8 ± 613,9 (34)	479,4 ± 434 (137)	0,138
IRM cardiaque à l'implantation : -n, (%)			
FEVG -m±DS (%), n	27,7 ± 6,6 (22)	26,2 ± 6,6 (100)	0,406
≤ 25% -n, (%)	6 (27,3%)	52 (52%)	0,069
25 < FEVG ≤ 35% -n, (%)	11 (50%)	37 (37%)	0,158
> 35% -n, (%)	3 (13,6%)	11 (11%)	0,652
VTDTV -m±DS (ml/m2), n	159,3 ± 83,3 (19)	155,3 ± 35,5 (95)	0,840
Rehaussement tardif -n, %	9 (45%)(20)	43 (43,4%)	0,901
Epreuve d'effort à l'implantation : -n, (%)			
Pic de VO2 -m±DS (ml/kg), n	16,6 ± 1,6 (9)	15,8 ± 3,8 (43)	0,457
≤ 12 -n, (%)	0 (0%)	11 (25,6%)	< 0,001
> 12 -n, (%)	9 (100%)	32 (74,4%)	< 0,001

Résultats exprimés en moyenne (m) ± écart-type (DS), ou en nombre (n) et pourcentage (%).

* : Evènements rythmiques graves ; ** : nombre de patients sous trithérapie avec la moyenne posologique des 3 traitements ≥ 50% de la dose maximum ; *** : nombre de patients ne disposant pas de la trithérapie, ou n'étant pas à dose optimale (moyenne posologique des 3 traitements < 50% de la dose maximum)

B. ANALYSE MULTIVARIEE :

Sur les données caractéristiques et évolutives de notre cohorte nous avons tenté de réaliser une analyse multivariée afin d'identifier des facteurs de risque potentiels d'événements rythmiques graves (TV et/ou FV traités, mort subite et décès de cause inconnue) chez nos malades atteints de CMD non ischémiques. 12 paramètres identifiés dans la littérature comme prédictifs d'arythmie grave ont été étudiés : l'âge du patient, son sexe, l'ancienneté de la CMD, les antécédents familiaux de mort subite, l'implantation d'un DAI-CRT, l'antécédent d'ACFA, et les données préopératoires avec la taille du QRS, le dosage du BNP, la mesure de la FEVG à l'ETT, le VTDTV, la présence d'un rehaussement tardif à l'IRM, et l'absence de trithérapie optimale à l'implantation du DAI.

Malheureusement, nous n'avons pas pu réaliser cette analyse en raison d'un manque de paramètres trop important chez les patients aux complications rythmiques graves, responsable d'un grand nombre de données censurées, concernant l'étude du rehaussement tardif, la mesure du VTDTV et la taille du QRS notamment. Quasi la moitié des patients qui avaient présenté des complications rythmiques graves (42%) n'avaient jamais eu d'IRM cardiaque, avec donc un manque de données conséquent.

DISCUSSION

I. EVALUATION DU RISQUE RYTHMIQUE DANS LA CMD NON ISCHEMIQUE :

A travers ce travail nous avons pu apprécier le pronostic rythmique et hémodynamique de la CMD dans sa globalité, discerner les étiologies à haut risque de complications évolutives et discerner des facteurs de risque d'arythmie ventriculaire grave.

A. L'ETIOLOGIE DE LA CMD COMME FACTEUR PRONOSTIC RYTHMIQUE :

Dans notre étude, les CMD familiales avec surtout les laminopathies, et les CMD idiopathiques s'illustrent indiscutablement par leur pronostic évolutif sombre, par opposition aux CMD réversibles.

1. LA CMD FAMILIALE, CARDIOPATHIE A HAUT RISQUE RYTHMIQUE :

Dans notre cohorte, les CMD familiales représentaient à peine 7% de notre effectif global, et il y avait 2% de laminopathie (4 patients) soit près d'un tiers de ce sous-groupe. Dans la littérature comme dans notre étude la prévalence des CMD familiales reste sous-estimée par la méconnaissance de cette maladie, l'absence de spécificité clinique ou paraclinique et la faible rentabilité du bilan génétique. Plusieurs auteurs estiment qu'elles représenteraient entre 20 et 48% des CMD (96). La prévalence des laminopathies quant à elle est estimée entre 2% et 5% des CMD, et entre 33 et 45% des CMD associées à un trouble conducteur (17) (18).

Au terme d'un suivi moyen de 4 ± 2 ans, près d'un quart des patients atteints de CMD familiales avaient présenté un événement rythmique grave et près d'un tiers avaient nécessité une transplantation cardiaque. Parmi ces malades près de la moitié était atteint de laminopathie. Plus encore, parmi nos 4 patients atteints de CMD avec laminopathie avérée, la moitié avait présenté des événements cardiaques graves et précoces avant l'âge de 45 ans.

Non seulement ces résultats corroborent le pronostic sombre des laminopathies et des CMD familiales, mais ils témoignent également de la précocité et de la rapidité évolutive de l'atteinte cardiaque dans cette maladie. En 2008, Pasotti et al. avaient étudié l'évolution de 94 patients atteints de laminopathie au moyen d'une étude rétrospective et avaient identifié comme principal risque évolutif, la survenue d'arythmies ventriculaires graves avec 63% d'événements recensés dont 35% de mort subite et 28% de thérapies appropriées du DAI. L'autre complication majeure observée était l'évolution vers un tableau d'insuffisance cardiaque terminale nécessitant le recours à une transplantation cardiaque pour 35% des malades(21).

La prévalence de ces complications et la progression de la cardiomyopathie s'aggrave avec l'âge des patients dans les laminopathies. Cette évolution caractéristique était bien décrite par Van Berlo et al. qui avaient rapporté des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires chez environ un tiers des patients de plus de 20 ans, et la quasi totalité des plus de 30 ans (92%). L'insuffisance cardiaque était elle d'apparition plus tardive, et concernait 10% des patients à 30 ans, contre 64% après 50 ans(19).

Bien que les taux de transplantation cardiaque et d'arythmie ventriculaire grave dans notre cohorte soient comparables à ceux rapportés, en revanche aucun épisode de décès ni de mort subite n'avait été recensé dans notre sous-groupe de laminopathie comme de CMD familiale. Ce taux nul s'explique certainement par notre effectif restreint, mais aussi par une meilleure protection thérapeutique avec près de la moitié de ces patients sous trithérapie à dose optimale. Aussi, concernant les laminopathies, nos patients étaient jeunes, peu avancés dans la maladie (moyenne d'âge de 43 ± 6 ans au terme du suivi).

Enfin, l'un de nos patients atteints de laminopathie avait une dystrophie myotonique Emery Dreifuss, et son évolution cardiaque avait été particulièrement grave, et rapide. Cette dégradation hémodynamique précoce par rapport à la progression habituelle des laminopathies semble être expliquée par la dystrophie myotonique associée, comme en témoigne la méta-analyse de Van Berlo et al. Ils avaient observé en effet une apparition plus précoce de l'atteinte cardiaque chez ces malades par rapport aux cas de laminopathie isolée, avec un âge moyen de 26 ans contre 36 ans, et une progression plus rapide. Ils avaient aussi constaté plus de complications rythmiques et une dysfonction systolique plus marquée(19).

Ainsi à travers ce travail appuyé par les données de la littérature, les CMD familiales, et plus encore les laminopathies, s'illustrent par leur mauvais pronostic évolutif dominé par un haut risque d'événements rythmiques graves et précoces. L'évaluation et la stratification du risque rythmique chez ces malades en vue de thérapies préventives adaptées, sont tout l'enjeu actuel de leur prise en charge. L'étude de Van Rijsingen et al. publiée en 2012(22), avait permis d'identifier 4 facteurs de risque indépendants de troubles du rythme ventriculaires graves chez les patients atteints de laminopathie et sur lesquels s'appuient les recommandations actuelles d'implantation prophylactique du défibrillateur : la FEVG < 45%, le sexe masculin, des épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue au Holter ECG, et la présence d'une mutation autre que non sens (insertion, délétion et autres variants tronqués).

2. LA CMD IDIOPATHIQUE, CARDIOPATHIE A HAUT RISQUE RYTHMIQUE :

Le pronostic défavorable des patients du groupe 3 en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire concernait pour l'essentiel le devenir évolutif des CMD idiopathiques et cela malgré d'excellents taux de prescription des thérapeutiques référentes (> 65% des patients sous trithérapie). Dans ce sous-groupe de CMD idiopathique, au terme d'un suivi moyen de 3 ± 2 ans, près d'un quart des patients était décédé, près d'un tiers avaient présenté des événements rythmiques graves et 9% avaient nécessité le recours à une transplantation cardiaque, une ECMO ou un LVAD. Ces résultats très péjoratifs nous ont amené à préciser les caractéristiques de ce sous-groupe pour essayer de mieux comprendre leur pronostic évolutif.

Dans notre cohorte, les CMD idiopathiques représentaient 45% de notre effectif global. Ce taux certes comparable aux données de la littérature (44) reste néanmoins particulièrement conséquent, avec probablement une part importante de CMD secondaires non diagnostiquées soit par manque d'exploration complémentaire, soit par défaut de puissance diagnostique des examens actuels. Dans notre étude, parmi ces patients, près de 40% n'avaient pas eu d'IRM cardiaque et seulement 6% avaient eu un bilan génétique. Pourtant il existait dans ce sous-groupe plusieurs stigmates suspects de CMD secondaires avec près d'un tiers des patients âgés de moins de 50 ans au diagnostic, plus des trois quarts des malades avaient des troubles conductifs sur l'ECG préimplantatoire avec un quart de bloc auriculo ventriculaire.

En 1998, Baig et al. avaient étudié ces CMD idiopathiques chez 110 patients atteints. Sur les données d'enquêtes génétiques rigoureuses sur plusieurs générations (430 parents contactés, sur 3 générations) et l'élaboration d'arbres généalogiques pour chaque cas index, 48% de ces CMD idiopathiques avaient finalement été identifiées comme des CMD d'origine familiale. La majorité des transmissions se faisait selon un mode autosomique dominant, mais il existait aussi plusieurs cas sporadiques (97). Aussi au sein propre des CMD familiales, Arbustini et al. avaient démontré la présence d'une mutation du gène LMNA chez 33% de ces patients lorsqu'ils avaient un bloc auriculo-ventriculaire associé à la CMD(17).

L'ensemble de ces résultats appliqués à notre sous-groupe de CMD définie comme « idiopathiques », nous amènent donc à remettre en question ces diagnostics, et suspecter une part certaine et non négligeable de CMD familiales et de laminopathies, avec leur pronostic péjoratif inhérent. Aussi l'évolution défavorable des CMD idiopathiques dans notre étude et sur les données de la littérature s'explique probablement par cette proportion sous-diagnostiquée de CMD familiale et de laminopathie. Il serait intéressant de vérifier ces suspicions au moyen d'enquête génétique rigoureuse sur plusieurs générations et de bilan génétique standardisé pour chacun de nos patients atteints de CMD dite idiopathique, surtout en présence de troubles conductifs auriculo-ventriculaire, afin d'apprécier la proportion réelle des CMD familiales au sein de notre cohorte.

3. LA CMD POTENTIELLEMENT REVERSIBLE, CARDIOPATHIE A FAIBLE RISQUE RYTHMIQUE :

L'ensemble des données évolutives de ces 2 groupes de CMD contraste avec le pronostic évolutif favorable des CMD potentiellement réversible et bien que seulement 56% d'entre eux étaient sous trithérapie référente et moins de 42% à dose optimale. Au terme d'un suivi moyen de 3 ± 2 ans, la quasi totalité des malades avait normalisé leur FEVG $\geq 45\%$, témoignant ainsi de la réversibilité et de la capacité de récupération complète, sous traitement adapté, de ces 3 types de CMD alcoolique, conductive et rythmique. Dans notre étude l'autre élément capital et caractéristique de ces CMD potentiellement réversible était leur évolution préservée, totalement et épargnée de complications rythmiques et hémodynamiques graves, et avec un seul décès au terme du suivi. Ces résultats s'accordent avec les données de la littérature.

4. LA NORMALISATION DE LA FEVG COMME FACTEUR DE BON PRONOSTIC :

Sur ces données, plus que l'étiologie de la CMD elle-même, c'est l'évolution de la FEVG qui semble être l'élément pronostic majeur. En 2014, Blechman et al. avaient étudié les implications prédictives et pronostiques de l'évolution de la FEVG chez des patients atteints de CMD non ischémique sous traitement médical. Ils avaient alors constaté une amélioration significative de la survie des patients qui avaient augmenté leur FEVG avec une diminution du critère composite de décès, transplantation cardiaque et implantation de DAI (98). Ces résultats confirment les données de plusieurs études anciennes qui avaient identifié l'altération de la FEVG comme un puissant facteur prédictif de morbi-mortalité(99).

B. AUTRES FACTEURS DE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS RYTHMIQUES GRAVES :

Les recommandations actuelles d'implantation du DAI en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque reposent uniquement sur l'altération de la FEVG et le statut fonctionnel NYHA, paramètres définis sur la base d'études anciennes (SCD-HEFT(6), COMPANION(83), DEFINITE(5) , AMIOVIRT(4)). Même si l'altération de la FEVG est un facteur de risque fort et avéré d'arythmie grave (13), son estimation précise reste néanmoins variable et dépendante des techniques utilisées, de l'opérateur, et des conditions de charge du VG avec une sensibilité rapportée à 50% et une spécificité à 71% par Goldberger et al(13). Son utilisation isolée comme paramètre référent et directif dans l'implantation prophylactique du DAI ne paraît pas aujourd'hui suffisant pour identifier et protéger les patients à haut risque rythmique. C'est tout l'enjeu et le challenge des travaux actuels, rechercher et établir des scores de stratification rythmique pour mieux cibler les patients à risque et optimiser les indications prophylactiques du DAI.

Nous avons identifié, au moyen d'une analyse univariée, d'autres paramètres significativement associés à la survenue d'événements rythmiques graves : le sexe masculin, la taille du QRS, l'absence de BBG, et l'absence de traitement médical optimal à l'implantation du DAI. En raison d'un manque de données trop importante nous n'avons malheureusement pas pu réaliser d'analyse multivariée.

1. LA TAILLE DU QRS COMME FACTEUR DE RISQUE:

Dans plusieurs études sur l'insuffisance cardiaque, l'allongement du QRS a été défini comme un facteur de risque indépendant et robuste associé à une augmentation de la mortalité toutes causes et des morts subites. Pourtant dans notre travail, les patients qui avaient présenté des événements rythmiques graves avaient un QRS significativement moins allongé que dans la population sans événement ($p=0,002$), avec aussi un taux de bloc de branche gauche significativement plus faible ($p < 0,001$).

Comme nous avons pris le parti initial de classer dans le groupe des CMD réversibles les cardiopathies identifiées comme conductives (avec les QRS les plus larges et la plus forte proportion de BBG) et que ces cardiopathies ont un risque rythmique nul, il est en fait assez logique que le critère de largeur du QRS soit finalement considéré comme protecteur vis-à-vis du risque rythmique. De plus, dans la littérature, si la plus grande largeur du QRS ressort comme critère de mauvais pronostic, c'est sans tenir compte du bénéfice de la resynchronisation dans cette population, ce qui biaise les résultats. Bien que la proportion de DAI-CRT chez ces patients aux complications rythmiques graves était comparable (85% contre 84% $p=0,815$), seulement 35% d'entre eux avaient un bloc de branche gauche complet sur l'ECG préimplantatoire et l'indication validée avec un bénéfice prévisible de la resynchronisation cardiaque (classe I, niveau de preuve A) (59). Par comparaison avec le groupe sans complications rythmiques, ce taux de patients resynchronisés sur une indication de niveau de preuve élevé était significativement plus faible (35% contre 69% $p<0,001$) avec par conséquent une plus forte proportion de patients probablement non répondeurs et des bénéfices prévisibles certainement plus faibles dans ce groupe.

L'effet du remodelage inverse en réponse à la resynchronisation cardiaque sur le risque arythmique est controversé avec plusieurs études montrant un effet bénéfique et d'autres une absence d'impact. Une première analyse réalisée sur les données de MADIT-CRT en 2012 avait objectivé une réduction significative de 29% du risque d'arythmies ventriculaires graves chez les malades appareillés d'un DAI-CRT.

Plus récemment, Sebag et al. confortaient ces résultats en observant un meilleur pronostic rythmique chez les patients répondeurs à la resynchronisation cardiaque avec significativement moins de thérapies appropriées délivrées par le DAI sur des arythmies ventriculaires graves (5% contre 28% $p=0,01$). Par ailleurs dans ce même travail, les auteurs avaient identifié l'absence de réponse à la resynchronisation comme un facteur prédictif indépendant de thérapies appropriées, en analyse multivariée (100).

2. LE REHAUSSEMENT TARDIF, FACTEUR DE RISQUE NON IDENTIFIE DANS NOTRE ETUDE :

La fibrose myocardique apparaît à travers plusieurs études récentes comme un facteur prédictif majeur et indépendant d'événements cardio-vasculaires graves chez les patients atteints de CMD. L'IRM cardiaque avec l'étude du rehaussement tardif sur la séquence T1 est la technique la plus sensible et la moins invasive dans la recherche de fibrose myocardique(63).

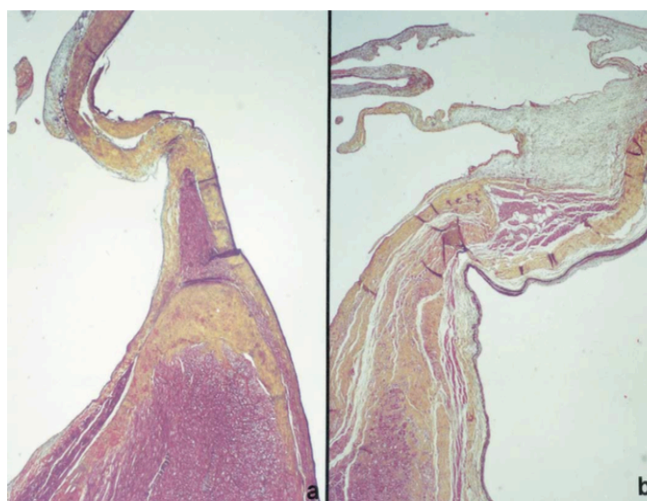
2.1. Analyse des données relatives au rehaussement tardif dans notre cohorte :

Parmi les patients de notre cohorte qui avaient bénéficié d'une IRM cardiaque, 43% avaient un rehaussement tardif objectivé, et pour près de 70% d'entre eux l'atteinte fibrosante était focale avec principalement une localisation dans les segments médio-basaux de la paroi inférieure et septale du VG, de type intramural ou sous-endocardique. Ce taux de fibrose myocardique au sein de notre cohorte était comparable à celui observé par Mac Crohon en 2003 de l'ordre de 40% (101), et Assomull en 2006 (64) à 35% aussi de distribution focale, de type intramural.

2.2. Analyse du rehaussement tardif dans les CMD familiales :

Au sein de notre sous-groupe de CMD familiale et des laminopathies, on observait un taux très élevé de rehaussement tardif, concernant près de trois quart des patients et significativement plus élevé que dans les 2 autres groupes. En 2011, Holmström et al. avaient déjà fait cette constatation chez des patients atteints de laminopathie asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

88% avaient de la fibrose myocardique à l'IRM cardiaque localisée essentiellement à la base du septum et parmi eux, tous avaient des troubles conductifs auriculo-ventriculaires significativement corrélés avec la présence de fibrose (102). Plusieurs études antérieures avaient observé sur des données autopsiques l'emplacement particulier de cette fibrose au niveau des voies de conduction cardiaque et suspectaient ainsi ces lésions d'être la cause des troubles conductifs auriculo-ventriculaires fréquemment observés dans les laminopathies (103,104) (Figure 26). Ainsi au-delà de l'intérêt prédictif rythmique, la présence de rehaussement tardif spécifiquement localisé à la base du septum chez des patients atteints de CMD associée à des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sont des signes hautement suspects de CMD familiales et plus précisément de laminopathie qui doivent nous amener à évoquer et rechercher ces diagnostics.



Atrioventricular junction of patients A-II-1 and B-III-1: fibrosclerosis and fibrofatty degeneration (Movat Pentachrome stain, 10X).

Figure 26. Localisation spécifique de fibrose au niveau de la jonction atrio-ventriculaire chez un patient atteint de laminopathie avec CMD associée, sur des données biopsiques post-mortem
Arbustini et al. 2002 JACC

2.3. *Le rehaussement tardif dans notre analyse univariée :*

Dans notre étude, l'analyse univariée n'avait pas permis d'identifier la présence de rehaussement tardif à l'IRM cardiaque comme un facteur de risque d'événements rythmiques graves. Ce résultat s'explique certainement par le défaut de données IRM chez les malades ayant présenté des événements rythmiques. En effet parmi ces patients 42% n'avaient pas eu d'IRM cardiaque, et donc aucun élément sur le rehaussement tardif n'avait pu être analysé chez eux.

La présence de fibrose myocardique documentée par le rehaussement tardif à l'IRM cardiaque semblerait être un facteur prédictif d'événements rythmiques graves mais par manque de données et notre effectif restreint, nous n'avons pu le confirmer. Pourtant ce rôle pronostic du rehaussement tardif et son intérêt dans la stratification du risque rythmique est aujourd'hui bien reconnu et établi. En 2006 Assomull et al. avaient été les premiers à démontrer la corrélation entre la présence de rehaussement tardif, la survenue de décès et d'événements cardio-vasculaire, et à reconnaître la présence de fibrose comme facteur prédictif de mort subite cardiaque et de TV inductible (64). Plus récemment, à travers une large étude prospective, Gulati et al. ont identifié la présence de fibrose myocardique médio-murale à l'IRM cardiaque comme un facteur pronostic indépendant de décès toute cause et de mort subite chez les patients atteints de CMD (105).

II. ENJEU DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU BILAN ETIOLOGIQUE :

Au vu du pronostic rythmique variable en fonction de la cause de CMD, l'enjeu du diagnostic étiologique paraît crucial tant pour son impact thérapeutique avec l'initiation des thérapies spécifiques (immunosuppresseur, antiviral, sevrage alcoolique...) que préventif avec la discussion d'implantation prophylactique du DAI et le dépistage familial.

A. ENJEU DIAGNOSTIQUE DES CMD IDIOPATHIQUES :

Dans notre cohorte comme rapportée dans la littérature, près de la moitié des patients été atteinte de CMD idiopathique(106). Pourtant à peine 60% d'entre eux avaient eu une IRM cardiaque et seulement 6% avaient bénéficié d'un bilan génétique au décours du suivi. Autrement dit, plus d'un tiers de ces CMD avaient été considérées comme idiopathiques alors que le bilan n'avait pas été complètement exhaustif. Il existait aussi dans ce sous-groupe plusieurs signes suspects de CMD secondaires avec près d'un tiers des patients âgés de moins de 50 ans au diagnostic et plus de trois quart des malades qui avaient des troubles conductifs sur l'ECG préimplantatoire avec pour un quart un BAV.

En 1998, sur les données d'enquêtes génétiques rigoureuses, Baig et al. avaient identifié près de 50% de cas de CMD familiales au sein d'une cohorte de CMD initialement classées idiopathiques (97). Aussi dans un groupe de CMD familiales, Arbustini et al. avaient démontré la présence d'une mutation du gène LMNA chez 33% de ces patients, lorsqu'ils avaient un bloc auriculo-ventriculaire associé à leur CMD(17). Ces éléments confrontés à nos résultats supposent une part certaine de CMD secondaires non diagnostiquées au sein de notre sous groupe de CMD idiopathique, avec une proportion manifeste de formes familiales et un risque rythmique par conséquent sous-estimé. Au-delà du diagnostic, l'intérêt d'identifier ces formes génétiques est surtout pronostique en raison du haut risque de mort subite, mais aussi préventif avec le dépistage familial et la discussion de l'implantation de défibrillateur (15).

Par ailleurs l'IRM cardiaque par la qualité de ses acquisitions et l'étude du rehaussement tardif, est aujourd'hui l'imagerie la plus performante dans l'identification de plusieurs causes de CMD comme la myocardite, les maladies infiltratives ou encore la non compaction du VG, difficilement diagnostiquée à l'ETT et aussi connue pour leur complications rythmiques graves.

B. ENJEU DIAGNOSTIQUE DES CMD FAMILIALES ET DES LAMINOPATHIES :

1. S'OBSTINER A LES RECHERCHER :

En raison de la grande variabilité phénotypique inter et intrafamiliale pour une même mutation, il n'existe aucun signe clinique ou paraclinique spécifique des laminopathies ni des autres formes familiales. Néanmoins il existe plusieurs signes évocateurs tant sur la présentation clinique initiale que sur la séquence évolutive pathologique.

Au sein de notre sous-groupe de laminopathie, on avait constaté une très forte prévalence des troubles conductifs concernant tous les malades, avec trois quart de BAV 1 sur l'ECG préimplantatoire.

Van Berlo et al., au moyen d'une méta-analyse, avaient aussi constaté l'apparition précoce, entre 20 et 30 ans, de troubles conductifs type dysfonction sinusal ou bloc auriculo-ventriculaire, fréquemment associés à des arythmies supra-ventriculaires (ACFA, flutter), alors que les patients étaient asymptomatiques et qu'ils n'avaient pas encore de CMD (19). En 2008, Pasotti et al. avaient confirmé cette forte prévalence des BAV au sein de leur cohorte de laminopathies (67% des patients atteints) et en faisait un marqueur caractéristique et évolutif des cardiolaminopathies avec un délai d'apparition de 7 ans en moyenne avant la CMD (21).

2. L'INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU BILAN GENETIQUE :

Dans notre étude la rentabilité du bilan génétique était faible avec seulement 36% de mutations identifiées au sein des CMD familiales, mais comparable aux données de la littérature (18). Il existe à l'heure actuelle plus de 450 mutations incriminées, mais elle ne concerne qu'une minorité de cas (à peine 5% des CMD) la plupart étant propre à chaque famille(16). Même si l'intérêt diagnostique du bilan génétique dans la CMD est mince par comparaison au cardiomyopathie hypertrophique, il est surtout d'intérêt pronostique dans la recherche des mutations des gènes LMNA et de la Desmine (DES) associées à un haut risque de mort subite (15). Aussi l'identification récente du gène de la Titine dans la pathogenèse des CMD familiale promet une utilité croissante du bilan génétique dans le diagnostic étiologique des CMD pour les années à venir.

3. LES GENES INCRIMINES DANS LA PATHOGENESE DES CMD FAMILIALES :

Dans notre cohorte, la totalité des mutations identifiées concernaient le gène LMNA. En 2015, Akinrinade et al. avaient cherché à étudier les anomalies génétiques impliquées dans les CMD, mais aussi leur prévalence et leurs conséquences phénotypiques. Parmi les mutations identifiées, le gène de la Titine (TTN) était le plus fréquemment incriminé avec une prévalence de 17%, devant le gène LMNA (8%), et est aujourd'hui la principale cause, génétique, des CMD (18). Ce gène code pour la protéine Titine, la plus grande protéine humaine avec plus de > 33 000 acides aminés, et > 60 000 mutations possibles, impliquée dans l'élasticité du sarcomère.

Ce gène TTN est aujourd'hui un challenge dans la difficulté de son analyse, l'identification de ses mutations pathogènes et leurs conséquences phénotypiques (107), mais aussi un espoir de progrès diagnostiques et thérapeutiques dans les CMD familiales pour de nombreux chercheurs et médecins. D'autres mutations concernant des gènes communs au CMH pour la plupart, ont aussi été identifiés : MYH7, DES, TNNT2, DMD, TPM1, DMPK, SCN5A, SGCB et TNNI3(16).

4. CAS PARTICULIER DES MUTATIONS SPORADIQUES :

Par la même étude, Akinrinade et al. avaient identifié 40% de CMD liées à des mutations sporadiques, c'est-à-dire des mutations de novo alors que le patient n'avait aucuns antécédents familiaux de CMD. Ces cas concernaient plus fréquemment le gène TTN. Dans le groupe des laminopathies avérées, ces cas sporadiques représentaient 25% des mutations(18). Cette proportion non négligeable de patients, jusqu'alors non diagnostiqués par l'absence d'antécédents familiaux et pourtant d'aussi mauvais pronostic rythmique, a amené la Société Européenne de Cardiologie à étendre les indications du bilan génétique en 2016, aux cas de CMD isolées avec des signes suspects d'anomalies génétiques sporadiques tels qu'un bloc auriculo-ventriculaire ou une élévation des CPK (7).

5. LE BILAN GENETIQUE EN PRATIQUE :

Dans notre groupe de CMD familiale, un peu plus d'un tiers des patients n'avait pas eu de bilan génétique, et le diagnostic avait été posé sur les antécédents familiaux de mort subite et/ou de CMD avérée. La totalité de ces cas avait été diagnostiqué avant 2012, et les trois quarts avant 2010.

L'introduction du test génétique dans le bilan des CMD familiales n'est que récente avec les recommandations américaines de 2009(108), et était considérée, à l'époque, de grade B. Aussi, même si l'indication et la réalisation du bilan génétique dans les cardiomyopathies hypertrophiques sont bien admises et entrées dans les pratiques, c'est encore hésitant pour les CMD et cela bien que les recommandations aient évoluées (classe I). Ces données expliquent certainement que plusieurs malades du groupe des CMD familiales n'aient jamais eu de bilan génétique au moment du diagnostic ou à posteriori.

6. ENJEU PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DU DIAGNOSTIC DE CMD FAMILIALE :

A travers nos résultats confortés par les données de la littérature, les CMD familiales, et surtout les laminopathies sont de très mauvais pronostic rythmique comme hémodynamique et de progression rapide avec une pénétrance âge dépendante. Bien que la plupart soit héréditaire, il existe une proportion certaine et non négligeable de forme sporadique dont l'évolution est tout aussi sombre. S'obstiner à rechercher et identifier ces malades par une enquête familiale rigoureuse sur 3 générations associée à la recherche de troubles neuromusculaires et d'anomalies conductives auriculo-ventriculaires surtout, et d'une élévation des CPK, doit faire partie intégrante du bilan systématique des CMD, d'autant plus si aucune étiologie n'a été identifiée. La réalisation du bilan génétique doit faire partie intégrante de la démarche diagnostique de la CMD avec des indications très élargies (Classe I) au vue de l'impact pronostic de certaines mutations (gène LMNA et gène de la desmine) et de la proportion de cas sporadiques.

Tout comme pour les CMH, les médecins doivent être sensibilisés à l'importance d'identifier ces patients à haut risque de complications cardiaques. Au-delà de l'enjeu diagnostic, l'intérêt est surtout thérapeutique et préventif avec de larges indications de DAI, un dépistage familial systématique et impact majeur dans la prévention du risque rythmique.

C. L'ENJEU DIAGNOSTIQUE DE L'IRM CARDIAQUE :

1. APPORT DIAGNOSTIQUE DANS LA CMD :

Dans notre étude, l'IRM cardiaque avait permis d'identifier la cause de la CMD pour 6% de l'effectif global avec 4 cas de non compaction et 3 de myocardite. L'IRM cardiaque est aujourd'hui l'imagerie la plus sensible et référente pour le diagnostic de la myocardite avec une précision diagnostique de 78% (40)(39). Aussi, par manque de spécificité de l'ETT, l'IRM s'est imposé comme l'examen de référence dans le diagnostic de la non compaction du VG avec une haute spécificité à 90%(109).

Enfin comme le précisait Karamitsos en 2009, l'autre intérêt majeur de l'IRM cardiaque dans l'exploration de la CMD était de différencier la cause ischémique de celle non ischémique grâce à l'étude du rehaussement tardif, avec l'enjeu thérapeutique qui en découle. Plus de 13% des patients diagnostiqués avec une CMD présentaient un rehaussement sous-endocardique ou transmural suspect d'antécédent d'infarctus du myocarde(110).

2. EVOLUTION DES PRATIQUES, LA PLACE CROISSANTE DE L'IRM CARDIAQUE :

Dans notre étude, parmi les malades qui n'avaient jamais eu d'IRM cardiaque, plus des trois quarts avaient été implantés du DAI avant 2012. Aussi depuis 2012 on assiste à l'essor de la technique dans la prise en charge des patients porteurs de CMD en lien avec l'élargissement des indications de l'IRM cardiaque dans l'insuffisance cardiaque (ESC de 2012(48)).

Grâce au développement de la technique et l'amélioration de son accessibilité, la reconnaissance consensuelle de ses performances diagnostiques et de sa reproductibilité, l'IRM cardiaque, bien que recommandé en seconde intention, est aujourd'hui rentré dans les pratiques. Dans notre centre, elle fait désormais quasiment partie intégrante du bilan habituel de la CMD, en complément de l'ETT, dans l'exploration étiologique, mais aussi dans l'évaluation de la sévérité cardiaque et la stratification du risque rythmique avant la discussion d'implantation du DAI.

III. IMPACT THERAPEUTIQUE DE LA TRITHERAPIE NEURO-HORMONALE DANS LA PREVENTION DE LA MORT SUBITE :

A. EVOLUTION DES PRATIQUES MEDICALES DANS L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE :

Sur les données des recommandations ESC 2015 (59), l'implantation du DAI en prévention primaire dans la CMD est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique (stade II ou III de la NYHA) avec une altération de la FEVG $\leq 35\%$, malgré au moins trois mois de traitement médical optimal.

Dans notre cohorte, les taux de prescription des traitements recommandés en pré-implantation du DAI été remarquablement haut, de même que la proportion de patients sous trithérapie (63%) par comparaison aux données de la littérature.

L'étude IMPROVE-HF publiée en 2010 à partir de patients insuffisants cardiaques avec une FEVG $\leq 35\%$ et appareillés d'un PM ou d'un DAI, avait recensé en préimplantatoire 80% de patients sous IEC/ARA II, 86% sous bêta-bloquants, et 36% sous ARM, contre respectivement 93%, 89% et 71% dans notre étude. Il n'y avait pas de données sur le taux de malades sous trithérapies. Ces taux de prescriptions étaient encore plus faibles en 2005, dans l'étude SCD-HEFT (6) sur laquelle repose les recommandations actuelles d'implantation prophylactique du DAI dans la CMD, avec 96% de malades sous IEC ou ARA II, 70% sous bêta-bloquant, et 20% sous spironolactone (Tableau 13).

Par ailleurs par comparaison avec l'étude IMPROVE-HF, les doses thérapeutiques de nos patients étaient pour la majorité mieux optimisées avec une dose moyenne mesurée à 70% de la dose maximum pour les IEC/ARA II, 60% pour les bêta-bloquants, et 60% pour les ARM contre, respectivement 60%, 45% et 90% dans leur étude.

Plus encore, au sein même de notre cohorte on assistait depuis 2009 à une augmentation progressive et conséquente des taux de prescription de la trithérapie et une meilleure optimisation des posologies de la trithérapie avant l'implantation du DAI. Tous ces résultats témoignent de l'évolution des pratiques avec le temps et la progression de la prise en charge médicale de l'insuffisance cardiaque et de l'optimisation rigoureuse du traitement.

B. L'IMPACT RYTHMIQUE DE LA TRITHERAPIE NEURO-HORMONALE OPTIMISEE :

Dans notre travail, la présence de la trithérapie neuro-hormonale optimisée au moment de l'implantation du DAI (IEC/ARA II, Bêta-Bloquant, ARM) était associée à une réduction significative des complications rythmiques graves et de la mortalité toutes causes avec un effet protecteur dose dépendant, et indépendamment de l'étiologie de la CMD, ou de l'altération de la FEVG. A l'inverse, l'absence de traitement médical optimal avait été identifié comme un facteur de risque d'évènements rythmiques graves en analyse univariée.

Ces résultats sont néanmoins à pondérer par la proportion significativement plus importante de malades stade III de la NYHA dans le groupe insuffisamment traité par comparaison au groupe sous traitement optimal bien qu'il n'y avait pas de différence significative sur les performances physiques (test de marche, épreuve d'effort) ni sur la FEVG. Cette sévérité plus importante peut expliquer la moins bonne optimisation thérapeutique de ces malades avec de plus grandes difficultés dans la titration thérapeutique sur ce terrain fragile. Bien évidemment, ce stade plus avancé de l'insuffisance cardiaque est également plus propice à la survenue de complications évolutives, avec un biais probable sur l'incidence des évènements rythmiques et hémodynamiques graves dans ce groupe insuffisamment traité.

Cet impact thérapeutique des traitements neuro-hormonaux avec un effet synergique des classes dans la réduction du risque rythmique chez les patients insuffisants cardiaques a déjà été démontré par plusieurs études pharmacologiques (CIBIS-II(111), MERIT-HF(112), ELITE II (50), RALES(75)), En 2010, l'étude EMPHASIS-HF(76) fut la première à observer l'effet bénéfique et significatif de la trithérapie neuro-hormonale (IEC/ARA II, Bêta-bloquant, ARM)

chez les insuffisants cardiaques modérés stade II, ischémiques ou non, avec une FEVG $\leq 30\%$ (EPHESUS en 2003 concernait uniquement le post-infarctus).

L'ajout d'éplérénone au traitement de base de l'insuffisance cardiaque (IEC/ARA II et bêta-bloquant), contrôlé contre placebo, avait permis non seulement de réduire significativement la mortalité globale, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque mais aussi le taux de mort subite. Une méta-analyse plus récente de 2014 menée par Peck et al. confirmaient ces résultats bénéfiques de la trithérapie dans la protection contre le risque de mort subite et d'événements rythmiques graves avec une réduction significative de 21% du taux de mort subite (114) chez des patients insuffisants cardiaques, ischémiques ou non.

Les bénéfices de l'optimisation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque et la prévention des arythmies ventriculaires graves avaient aussi été rapportés par Witt et al. qui avaient observé une amélioration de la survie des malades dans les groupes de forte dose de bêta-bloquant et d'IEC (> 50%) chez des patients appareillés de DAI-CRT(115).

C. EXPLICATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES :

L'impact anti-arythmique de cette trithérapie neuro-hormonale s'explique par sa double action d'inhibition du SRAA et du système sympathique, tous deux impliqués dans le remodelage ventriculaire pathologique du myocarde avec une action fibrosante associée (substrat arythmogène), et dans la déstabilisation de l'activité électrique cardiaque (déséquilibre courants calciques, réduction des périodes réfractaires, dysfonction des jonctions gap, décharge catécholergique) responsables d'arythmie ventriculaire grave (65).

IV. BALANCE BENEFICE RISQUE DE L'IMPLANTATION PROPHYLACTIQUE DU DAI DANS LA CMD :

Dans les guidelines américaines (1) et européennes (2) l'implantation prophylactique du DAI est une recommandation de classe 1 chez les patients insuffisants cardiaques avec une altération de la fonction systolique du VG. Cependant bien que le bénéfice du DAI soit fort et incontestable chez les malades atteints de cardiopathie ischémique, il reste plus discuté pour les CMD non ischémiques avec des résultats moins francs dans la prévention de la mort subite.

Les recommandations actuelles dans la CMD non ischémique reposent sur les données d'une méta-analyse ancienne de 5 études de faible effectif (116) et les résultats de SCD-HEFT(6) obtenus à partir d'une cohorte composée de moitié de cardiopathie ischémique et moitié de CMD non ischémique et depuis lesquelles le traitement médical de l'insuffisance cardiaque a considérablement progressé(6). Une étude très récente publiée par Køber et al. en 2016 relance ce débat avec de nouvelles données dans la maîtrise du risque rythmique, actualisées sur les progrès diagnostiques et thérapeutiques des dernières années dans la prise en charge de la CMD non ischémique (56).

A. LES BENEFICES OBSERVES DU DAI DANS NOTRE COHORTE :

Dans notre étude, 16% des patients avaient présenté une arythmie ventriculaire grave de type TV et/ou FV ayant nécessité l'intervention du DAI (ATP et/ou choc) sur un suivi moyen de 3 ± 2 ans post-implantation. Dans une étude plus récente publiée en 2016 chez des patients insuffisants cardiaques sur CMD non ischémique et traités aussi de manière optimale (97% IEC/ARA II, 92% de bêta-bloquant, 57% de minéralocorticoïdes et 58% de resynchronisation), les auteurs avaient mesuré un taux comparable au notre de complications rythmiques graves traitées par thérapies appropriées (3) (Tableau 13).

Concernant ces épisodes, il est impossible de dire si ces arythmies traitées au moyen d'ATP ou de chocs auraient été fatales sans traitement. De nombreuses arythmies ventriculaires sont en effet capables de s'arrêter spontanément sans nécessité d'intervention thérapeutique externe, ni de conséquences symptomatique ou mortelle. C'est d'ailleurs ce qui justifie l'allongement du temps de détection dans les algorithmes actuels de programmation de DAI. Nous avons néanmoins choisi de recueillir ces épisodes d'événements rythmiques graves au moyen des thérapies engagées par le DAI, car il s'agit d'un paramètre objectif et reproductible, utilisé dans les études référentes, même s'il surestime probablement les événements rythmiques.

B. LES COMPLICATIONS DU DAI ET LEURS CONSEQUENCES :

A l'opposé, le DAI malgré ses bénéfices inéluctables dans la prévention du risque rythmique, reste un système invasif avec un taux non négligeable de complications potentiellement graves et à considérer dans la discussion d'implantation du DAI. Une grande quantité de travaux ont étudié les bénéfices du DAI mais peu ont décrit les complications précoces et tardives liées à l'implantation du matériel ni discuté la balance bénéfice-risque de ces dispositifs.

1. LES COMPLICATIONS RECENSEES DU DAI :

Dans notre étude, après $3,2 \pm 2$ ans de suivi post-implantation, 30% de nos malades avaient présenté au moins une complication précoce ou tardive liée au défibrillateur et la grande majorité concernait les DAI-CRT. Les 2 principales complications recensées étaient le déplacement de sonde, principalement VG, et l'infection sur DAI comme observé dans la majorité des études (117)(56)(90)(89).

Notre taux de complications était comparable à celui mesuré dans l'étude MADIT-CRT de l'ordre de 29%, au terme d'un suivi de 3 mois, mais nettement supérieur à une étude plus récente qui avait retrouvé 15% de complications (9% précoces, 6% tardives) au terme d'un suivi moyen de $2,7 \pm 1,8$ ans (117). Ce taux remarquablement bas par rapport à nos résultats et aux données de la littérature(83)(118), s'expliquait d'abord par l'absence de recueil des chocs inappropriés, part non

négligeable des complications liées au DAI. Par ailleurs il y avait seulement 46% de CMD au sein de leur population par comparaison à notre cohorte. Or le remodelage ventriculaire et la dilatation VG particulièrement marquées dans les CMD sont autant de difficulté dans la procédure d'implantation de la sonde VG, et de contraintes mécaniques pourvoyeuses de déplacement de sonde. Enfin, nos patients étaient plus jeunes (60 ± 13 ans contre 65 ± 15 ans) ce qui est un facteur de risque identifié de complications du DAI(117), et la durée de suivi était plus longue dans notre étude.

Enfin dans notre étude, nous avons recensé 5% de chocs inappropriés, pour l'essentiel secondaires à des ruptures de sonde ou des erreurs de discrimination d'ACFA. Ce taux était comparable à celui mesuré par Køber et al. dans une étude récente, et bien inférieur aux données légèrement plus anciennes (13% à 4 ans)(56). Cette différence est liée au progrès technologiques dans la qualité des sondes, le perfectionnement des algorithmes de discrimination et les bénéfices de la télé-cardiologie dans la précocité diagnostique et de prise en charge des dysfonctionnements du DAI.

2. LES REPERCUSSIONS DE CES COMPLICATIONS :

Ces complications ont des répercussions majeures sur le pronostic et la qualité de vie de nos malades, et un impact économique certain.

Dans notre cohorte la survenue de complications avait été responsable d'un décès (0,5%), de 26% de prolongation de séjour hospitalier ou de ré-hospitalisation, et de 18% de reprise opératoire. Ces taux étaient comparables aux études antérieures (119)(86).

L'ensemble des auteurs s'accordent sur l'impact délétère de ces complications du DAI associées à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité, avec un retentissement psychologique et social certain, et une altération de la qualité de vie des malades (87)(88)(89)(120). Aussi au-delà des complications, le DAI lui-même est source de grande anxiété pour les patients avec un impact psychologique corrélé aux nombres de chocs reçus (appropriés ou non) (5) (79)(120).

Enfin, l'autre retentissement majeur est économique avec une augmentation conséquente de la durée d'hospitalisation (en moyenne 10 jours)(86) et des coûts de santé publique (87)(88)(119)(89).

C. BALANCE BENEFICE-RISQUE DU DAI PROPHYLACTIQUE DANS LA CMD :

Conscient de l'intérêt du DAI dans la prévention du risque rythmique mais aussi sensible à ses complications, nous avons cherché à mettre en balance les bénéfices de son implantation avec les événements indésirables mesurés et leurs répercussions.

Dans notre population globale il y avait plus de complications recensées que d'événements rythmiques graves ayant nécessité l'intervention bénéfique du DAI avec un effet temps dépendant. Ce déséquilibre entre les inconvénients et les bénéfices du DAI s'explique par le faible taux d'événements rythmiques mesurés dans notre cohorte, lié à la forte proportion de malades sous traitement conventionnel optimal avec un effet protecteur rythmique avéré.

1. LIMITATIONS DES BENEFICES DU DAI PAR LES PROGRES DU TRAITEMENT CONVENTIONNEL :

1.1. Impact du traitement conventionnel sur les événements rythmiques graves :

Dans notre cohorte nous avons observé 19% d'événements rythmiques graves avec 16% de thérapies appropriées du DAI sur des épisodes de TV/FV. Ces taux sont nettement inférieurs aux données anciennes rapportées dans la littérature et sur lesquelles reposent les recommandations actuelles du DAI en prévention primaire. Le taux d'arythmie ventriculaire grave avec chocs appropriés avait été mesuré à 22% en 2002 dans l'étude CAT(3), 31% en 2003 dans AMIOVIRT(4), 18% en 2004 dans DEFINITE(5), 21% en 2005 dans SCD-HEFT(6), 12% en 2016 dans DANISH (56) et 8% dans notre étude (Tableau 13).

Cette différence dans la réduction des événements rythmiques graves et la diminution de l'utilisation des thérapies du DAI s'explique par notre proportion conséquente de malades sous traitements référents optimisés (IEC/ARA II, Bêta-bloquant, ARM), et resynchronisés au moyen de DAI-CRT(56).

En 2011, Cubbon et al. avaient démontré l'impact thérapeutique de la trithérapie dans la réduction des événements cardiaques graves. Au moyen d'une étude prospective, ils avaient comparés deux cohortes de patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée sur une cardiopathie ischémique ou une CMD(121). L'une était « ancienne », composée de malades suivis entre 1993 et 1995 et traités pour 83% d'entre eux par des IEC, 8,5% des bêta-bloquants et 0% des ARM. L'autre groupe « récent », réunissait des malades suivis entre 2006 et 2009, et traités pour 89% d'entre eux par des IEC, 80% des bêta-bloquants et 36% des ARM. Au terme de ce travail, les auteurs avaient observé dans la cohorte « récente » par comparaison à celle « ancienne », une réduction significative de la mortalité toutes causes de 12,5% à 7,8% avec une diminution du risque relatif de 38% et une réduction significative des morts subites de 33,6% à 12,7%. Ces bénéfices du traitement médical optimal dans la réduction des événements cardio-vasculaires graves avaient aussi été constatés au sein du sous-groupe médical simple et donc indépendamment du DAI (Figure 27).

	Historic	Contemporary	P
All patients			
Sudden death	34 (43)	13 (9)	
Progressive heart failure	41 (53)	37 (26)	
Other cardiovascular	14 (18)	7.0 (5)	
Noncardiovascular	11 (14)	41 (29)	
Unclassifiable	0	2.8 (2)	
			$\chi^2 < 0.001$
			Across groups
ICD recipients excluded			
Sudden death	34 (43)	8.1 (5)	
Progressive heart failure	41 (53)	37 (23)	
Other cardiovascular	14 (18)	8.1 (5)	
Noncardiovascular	11 (14)	44 (27)	
Unclassifiable	0	3.2 (2)	
			$\chi^2 < 0.001$
			Across groups

ICD indicates implantable cardioverter-defibrillator.
Data are expressed as % (n).

Figure 27. Comparaison du taux et des modes de décès entre une cohorte de patients « historique » sous traitement médical insuffisant et une cohorte de patients « récente » sous traitement médical optimal
Cubbon et al. 2011 Circulation Heart Failure

Ainsi cet impact croissant du traitement conventionnel dans l'amélioration pronostique et la réduction du risque rythmique des patients insuffisants cardiaques sur les CMD non ischémiques, semblerait diminuer l'intervention bénéfique du DAI et pose la question de son indication chez les patients à faible risque rythmique.

1.2. Impact du traitement conventionnel sur les bénéfiques du DAI : L'étude DANISH (56) :

L'étude DANISH ((Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) qui vient à peine d'être publiée fin août 2016, a permis de réévaluer présentement le risque rythmique et l'intérêt du DAI dans la CMD non ischémique avec des données actualisées sur l'évolution thérapeutique et pronostique de ces malades depuis plusieurs années. Ce travail a été réalisé au Danemark à partir de 1116 patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée ($FEVG \leq 35\%$) sur CMD non ischémique, symptomatiques (stade II à IV de la NYHA) sous traitement médical optimal (96% IEC ou ARA II, 92% de Bêta-bloquants, 59% d'ARM) et resynchronisés pour 58% d'entre eux (au moyen d'un PM-CRT dans le groupe traitement médical simple, ou d'un DAI dans le groupe DAI).

Ces 1116 malades avaient été randomisés en deux groupes : un groupe traitement conventionnel simple (traitement médical, et si besoin resynchronisation au moyen d'un PM-CRT) et un groupe appareillé de DAI (avec ou sans système de resynchronisation) en association au traitement médical. Au terme d'un suivi de 5,6 ans, la mortalité toutes causes, critère primaire, avait été mesurée à 13,8% dans le groupe DAI contre 17% dans le groupe traitement conventionnel simple, sans différence significative ($p=0,10$) (Figure 28). Autrement dit l'implantation prophylactique du DAI chez ces patients insuffisants cardiaques sur CMD non ischémique et sous traitement conventionnel optimal n'avait pas apporté de bénéfice de survie par comparaison au traitement conventionnel simple. Il y avait par contre une réduction significative de la mort subite dans le groupe DAI (4,3% contre 8,2% $p=0,005$). Par ailleurs dans l'analyse en sous-groupe, les auteurs avaient rapporté une réduction significative de la mortalité toutes causes chez les malades âgés de < 68 ans appareillés d'un DAI par comparaison au traitement médical simple suggérant un intérêt bénéfique du défibrillateur chez les patients jeunes.

Dans la population globale, l'absence de bénéfice significatif du DAI avait été justifiée d'après les auteurs par le faible taux d'événements cardio-vasculaires recensés. Ces résultats étaient expliqués d'une part par le terrain de CMD avec un risque rythmique plus faible que les cardiopathies ischémiques, et d'autre part par la forte proportion de patients sous traitement médical optimal avec un impact pronostic certain. L'amélioration de la prise en charge et du pronostic de l'insuffisance cardiaque depuis des années dans la CMD non ischémique a conduit à une modification des causes de décès chez ces malades, avec une diminution des causes cardio-vasculaires au profit des causes extra-cardiaques.

Ces résultats inhérents aux progrès thérapeutiques et à l'amélioration des prescriptions thérapeutiques référentes depuis plusieurs années, relancent aujourd'hui le débat sur les indications du DAI en prévention primaire dans la CMD non ischémique.

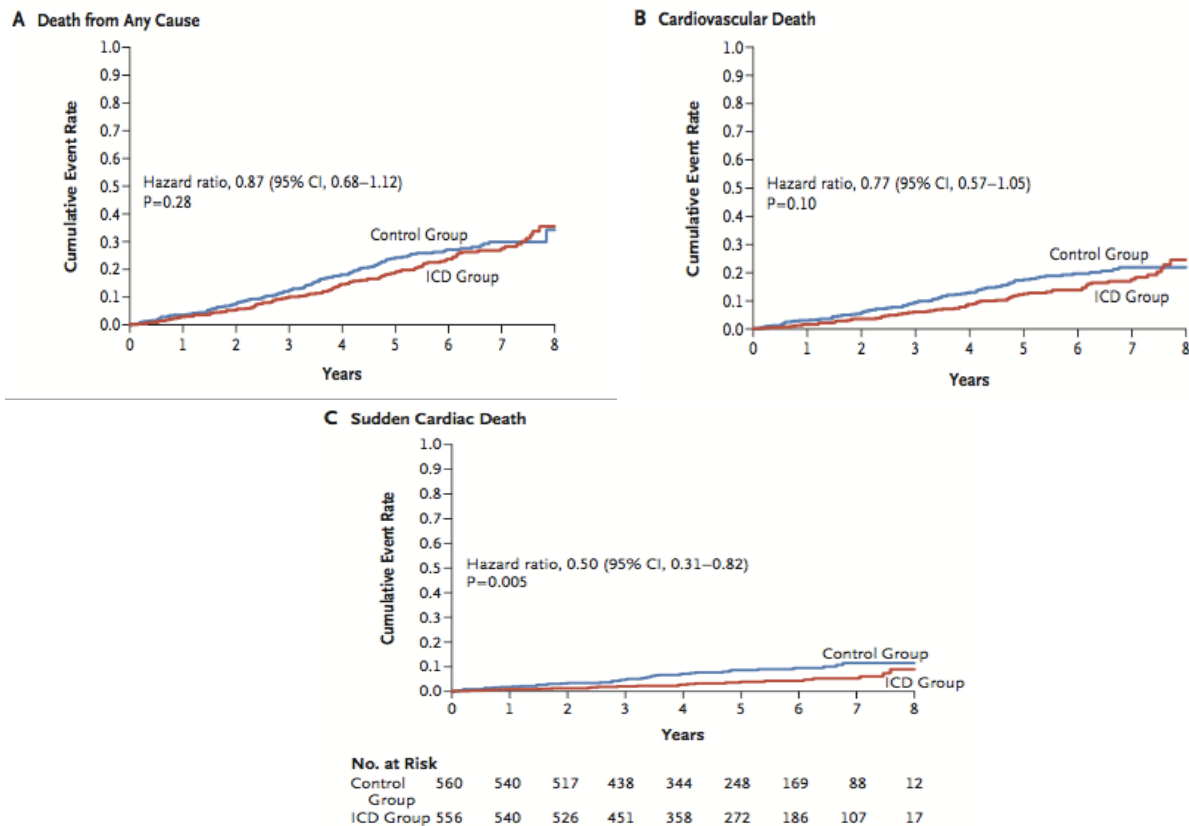


Figure 28. Courbes de survie sur la mortalité toutes causes, la mortalité cardio-vasculaire, et la mort subite en fonction du temps *Kober et al. 2016 NEJM*

2. REEVALUER LES INDICATIONS D'IMPLANTATION DE DAI DANS LES CMD POTENTIELLEMENT REVERSIBLES ?

La disproportion des complications du DAI par rapport à son intervention bénéfique était particulièrement marquée dans le groupe des CMD potentiellement réversible (alcooliques, conductives, et rythmiques) qui avaient exclusivement subi les complications du DAI sans aucune thérapie utilisée. Ainsi chez ces malades à faible risque rythmique et au pronostic favorable, il paraît essentiel de privilégier et prioriser la récupération myocardique au moyen d'une trithérapie optimale et d'un traitement spécifique adapté (ablation de FA ou du His en cas d'échec, resynchronisation, sevrage alcoolique) sans se précipiter sur l'implantation du DAI.

Il peut alors se discuter chez les patients porteurs de CMD conductive d'implanter plutôt un PM-CRT qu'un DAI-CRT afin de réduire les complications liées à la plus grande fragilité des sondes de DAI, et le risque de thérapies inappropriées. Cela d'autant plus que l'étude COMPANION n'avait pas rapporté de différence significative entre le PM-CRT et le DAI-CRT sur le critère primaire composite de décès et hospitalisation toutes causes(83). Toute la difficulté repose sur l'identification de ces patients dont la caractérisation n'est pas vraiment claire et le diagnostic plutôt rétrospectif.

Aussi pour les CMD rythmiques il faut s'acharner à contrôler la fréquence ventriculaire au mieux en restaurant un rythme sinusal (par CEE, anti-arythmique ou ablation des foyers), ou au pire par l'ablation du His et probablement privilégier l'implantation d'un PM-CRT plus que d'un DAI-CRT(56).

Tableau 12. Principales études référentes dans l'évaluation du risque rythmique des CMD non ischémiques et leurs résultats

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type ou en nombre (pourcentage).

	CAT	AMIOVIRT	DEFINITE	SCD-HeFT	DANISH	Notre étude
Année de l'étude	2002	2003	2004	2005	2016	2016
Nombre de patients total	104	103	458	1676	1116	181
(%) de patients atteints de CMD non ischémique	100%	100%	100%	47,30%	100%	100%
Durée du suivi : -m\pmDS ; mois	66 \pm 26,4	24 \pm 14,4	26 \pm 4	45,5	67,6 \pm 18,6	37,4 \pm 24
Caractéristiques des patients :						
Age -m \pm DS ; années	52 \pm 11	59 \pm 11,5	58,3	60	64	60
Hommes %	80%	70%	71%	77%	73%	68,50%
Classe III/IV NYHA %	34,6%	20%	21%	30%	46,50%	37%
FEVG -m \pm DS, %	24 \pm 7	23 \pm 9	23 \pm 9	25 \pm 5	25 \pm 5	26,5 \pm 8,2
Traitements de base :						
Bêta-bloquant %	3,8%	51,5%	84,9%	69%	91,90%	89%
IEC / ARA II %	96,2%	85%	96,7%	96%	96,50%	93,40%
ARM %	-	20%	-	-	57,90%	70,70%
Design	DAI versus Traitement médical	DAI versus amiodarone	DAI versus traitement médical	DAI versus amiodarone versus placebo	DAI versus traitement médical	DAI
Evènements dans le groupe DAI :						
Chocs inappropriés : %	-	-	21,40%	-	5,90%	5%
Mortalité toute cause : %	8%	11,80%	7,90%	22%	21,60%	13,30%
Mort cardio-vasculaire : %	8%	7,80%	5,24%	-	13,80%	7,70%
Mort subite : %	0%	2%	1,30%	-	4,30%	1,10%
Chocs appropriés : %	22%	31%	18%	21%	11,50%	8,30%

D. IMPLICATIONS PRATIQUES :

Ces données confrontées à nos résultats et les progrès constants du traitement conventionnel, nous amènent donc à devoir réfléchir au quotidien plus sur l'efficacité du DAI que son efficacité, c'est-à-dire pondérer les bénéfices espérés de son implantation par ses complications potentielles, et cela au cas par cas en considérant le risque rythmique propre de chaque malade. Aussi au vu de l'impact de la trithérapie neuro-hormonale dans la réduction significative du risque rythmique, il faut sans conteste la prescrire (en l'absence de contre-indication) et l'optimiser à dose maximale tolérée chez tous nos patients insuffisants cardiaques à FEVG altérés sur CMD non ischémique avant de discuter l'implantation prophylactique du DAI.

V. LIMITES DE L'ETUDE :

Les principales limites de ce travail sont liées à son caractère observationnel et rétrospectif avec un manque de données inhérent. Afin de limiter au maximum ces déficiences, nous avons été très sélectif dans les malades initialement inclus en nous restreignant à ceux implantés et suivis sur le CHU de Bordeaux avec un effectif final relativement faible de 181 patients. Il s'agissait aussi d'une étude réalisée sur des malades implantés de 2009 à 2015 avec une évolution des pratiques dans la réalisation de l'IRM cardiaque notamment. L'utilisation croissante de cette technique dans l'exploration de la CMD non ischémique n'est que récente et de ce fait beaucoup de patients appareillés d'un défibrillateur au début de cette période n'avaient pas eu d'imagerie avec un manque certain de données et de puissance pour l'évaluation du pronostic rythmique du rehaussement tardif à l'IRM cardiaque. Par ailleurs, en raison d'un nombre conséquent de données censurées par un grand nombre de paramètres manquant chez certains malades, nous n'avons pas pu réaliser l'analyse multivariée.

L'ensemble des données concernant le diagnostic de la CMD, les antécédents familiaux de mort subite, les complications liées au DAI, et les hospitalisations pour décompensation cardiaque ont été recueillis simplement à travers les courriers de suivi du malade. Nous avons corrigé rétrospectivement certains des diagnostics étiologiques recueillis s'ils ne répondaient pas à la définition consensuelle de la CMD en cause (CMD alcoolique, CMD rythmique), si les examens complémentaires (IRM, bilan génétique) avaient apporté d'autres informations (myocardite, non compaction, laminopathie,...) ou s'il y avait des signes évocateurs de CMD conductives (CMD étiquetée idiopathique présentant un BBG complet avec une amélioration et une normalisation de la FEVG après resynchronisation).

En raison du manque de temps et de la charge de travail prévisible, nous n'avons pas pu consulter et analyser l'ECG pré-implantatoire des 181 malades. Néanmoins parmi les 34 patients aux complications rythmiques graves, nous avons récupéré et photographié cet ECG pour 22 d'entre eux. Nous prévoyons prochainement de récupérer le reste des ECG manquant pour l'ensemble des malades, et de les analyser avec l'équipe de rythmologie afin d'essayer de discerner des anomalies électrocardiographiques prédictives d'évènements rythmiques graves chez les patients atteints de CMD non ischémiques.

Certains événements rythmiques et thérapies délivrées par le DAI n'ont été recensés que sur les faits rapportés dans les courriers, sans confirmation rigoureuse, par défaut de compte rendu du DAI (au moment de l'épisode ou après) disponible et l'absence de suivi en télé-cardiologie.

Enfin l'ensemble des données thérapeutiques relative à la trithérapie, notamment, ont été recueillies avant l'implantation du DAI, à un moment donné, et ont certainement été modifiées au cours du suivi des malades avec un biais dans l'évaluation de l'impact thérapeutique sur l'incidence des événements rythmiques mesurée. Par ailleurs, il y avait une différence significative entre nos deux groupes thérapeutiques sur la sévérité des malades avec un biais probable sur l'incidence des événements rythmiques et hémodynamiques graves dans ce groupe insuffisamment traité.

CONCLUSION

Dans notre étude, les CMD familiales avec les laminopathies, et les CMD idiopathiques se sont illustrées par leur mauvais pronostic évolutif tant rythmique qu'hémodynamique par opposition aux CMD potentiellement réversibles (CMD alcoolique, rythmique et conductive).

Les formes idiopathiques représentaient près de la moitié de notre effectif global et parmi elles plus d'un tiers n'avait pas eu de bilan étiologique exhaustif (IRM cardiaque, bilan génétique). Pourtant, des études anciennes et contemporaines laissent à penser qu'il existe au sein de ce sous-groupe une forte proportion de CMD secondaires surtout familiales avec un risque rythmique par conséquent sous-estimé. S'obstiner à rechercher et identifier ces formes génétiques par une enquête familiale rigoureuse associée à la réalisation étendue du bilan génétique doit aujourd'hui faire partie intégrante du bilan systématique des CMD et d'autant plus s'il existe des signes évocateurs (un bloc auriculo-ventriculaire, des troubles neuro-musculaires associés ou une élévation des CPK par exemple). Au-delà de l'enjeu diagnostique, l'intérêt est surtout pronostique avec un risque élevé de mort subite et préventif avec de larges indications du DAI et un dépistage familial systématique. Même si la rentabilité du bilan génétique est faible pour l'instant, les progrès de la recherche et la découverte récente du gène de la Titine (TTN) dans la pathogénèse des CMD familiales laissent espérer une amélioration des performances diagnostiques dans les années à venir.

Notre travail témoigne de l'impact thérapeutique de la trithérapie neuro-hormonale dans la réduction des complications rythmiques avec un effet protecteur dose dépendant, et indépendamment de l'étiologie de la CMD, ou de l'altération de la FEVG. L'amélioration de la prescription et de l'optimisation de la trithérapie référente ainsi que les progrès médicaux ont permis de réduire, depuis plusieurs années, le taux des complications rythmiques et semblent aujourd'hui limiter le champ d'intervention du DAI et son intérêt bénéfique dans la CMD non ischémique. Plus encore, pour les malades à faible risque rythmique, ce dispositif pourrait être plus délétère que protecteur. Nos résultats et surtout ceux de l'étude DANISH pourraient nous amener à reconsidérer les recommandations prophylactiques du DAI dans la CMD en ciblant exclusivement les malades à haut risque rythmique qui tireraient bénéfice de son implantation. Tout le défi est aujourd'hui dans l'identification de ces patients et c'est là le challenge des études à venir.

Bibliographie

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 15 oct 2013;128(16):e240-327.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 20 mai 2016;
3. 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.
4. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 21 mai 2003;41(10):1707-12.
5. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2151-8.
6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 janv 2005;352(3):225-37.
7. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 20 janv 2016;ehv727.
8. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. déc 1980;44(6):672-3.
9. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 1 janv 2008;29(2):270-6.
10. Şahan E, Şahan S, Karamanlioğlu M, Gul M, Tufekcioğlu O. The MOGE(S) classification. *Herz*. 25 janv 2016;1-4.
11. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 9 janv 1989;80(3):564-72.
12. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, et al. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J*. janv 1997;18(1):117-23.
13. Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification in dilated cardiomyopathy: climbing the pyramid of knowledge. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. déc 2014;7(6):1006-8.
14. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 5 mars 2003;41(5):771-80.
15. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace*. 1 août 2011;13(8):1077-109.
16. van Spaendonck-Zwarts KY, van Rijsingen IAW, van den Berg MP, Lekanne Deprez RH, Post JG, van Mil AM, et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail*. 1 juin 2013;15(6):628-36.
17. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol*. 20 mars 2002;39(6):981-90.
18. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, Tallila J, Gentile M, Salmenperä P, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 7 sept 2015;36(34):2327-37.

19. Berlo JH van, Voogt WG de, Kooi AJ van der, Tintelen JP van, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*. 13 nov 2004;83(1):79-83.
20. Forleo C, Carosino M, Resta N, Rampazzo A, Valecce R, Sorrentino S, et al. Clinical and Functional Characterization of a Novel Mutation in Lamin A/C Gene in a Multigenerational Family with Arrhythmogenic Cardiac Laminopathy. *PLoS ONE* 2 avr 2015 [cité 7 juin 2016];10(4).
21. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-Term Outcome and Risk Stratification in Dilated Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 7 oct 2008;52(15):1250-60.
22. van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers: A European Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 31 janv 2012;59(5):493-500.
23. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace*. 1 avr 2014;16(4):563-71.
24. VON HOFF DD, LAYARD MW, BASA P, DAVIS J HUGH L, VON HOFF AL, ROZENCWEIG M, et al. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1 nov 1979;91(5):710-7.
25. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 24 août 2016;ehw211.
26. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink N-DL, Jongbloed JDH, Postma A, Gietema JA, et al. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart* 18 juill 2014
27. Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, et al. Cardiac Complications of Oncologic Therapy. *RadioGraphics*. 1 oct 2013;33(6):1801-15.
28. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 avr 2000;342(15):1077-84.
29. Piano MR. Alcoholic Cardiomyopathy: Incidence, Clinical Characteristics, and Pathophysiology. *Chest*. mai 2002;121(5):1638-50.
30. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1 mai 2009;11(5):453-62.
31. Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation*. 31 août 1999;100(9):944-50.
32. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, et al. Natural History and Prognostic Factors in Alcoholic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. janv 2015;3(1):78-86.
33. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med*. janv 2003;114(1):51-5.
34. Geelen P, Goethals M, de Bruyne B, Brugada P. A prospective hemodynamic evaluation of patients with chronic atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Am J Cardiol*. 15 déc 1997;80(12):1606-9.
35. Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation*. 8 nov 2005;112(19):2896-903.
36. Hsu L-F, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2 déc 2004;351(23):2373-83.
37. Cooper LTJ. Myocarditis. *N Engl J Med*. 9 avr 2009;360(15):1526-38.
38. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation*. 14 févr 2006;113(6):876-90.
39. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 1 sept 2013;34(33):2636-48.
40. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 28 avr 2009;53(17):1475-87.
41. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 3 août

1995;333(5):269-75.

42. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, et al. Long-Term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis. *Circulation*. 26 nov 2013;128(22):2384-94.
43. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 9 mars 2000;342(10):690-5.
44. Francone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. *ISRN Radiol*. 2014;2014:365404.
45. Broch K, Andreassen AK, Hopp E, Leren TP, Scott H, Müller F, et al. Results of comprehensive diagnostic work-up in 'idiopathic' dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 10 janv 2015;2(1):e000271.
46. Gavazzi A, Lanzarini L, Cornalba C, Desperati M, Raisaro A, Angoli L, et al. Dilated (congestive) cardiomyopathy. Follow-up study of 137 patients. *G Ital Cardiol*. juill 1984;14(7):492-8.
47. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail*. 1 mars 2014;16(3):317-24.
48. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 1 août 2012;14(8):803-69.
49. Gupta A, Ghimire G, Hage FG. Guidelines in review: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Nucl Cardiol*. 17 déc 2013;21(2):397-9.
50. Broch K, Andreassen AK, Hopp E, Leren TP, Scott H, Müller F, et al. Results of comprehensive diagnostic work-up in 'idiopathic' dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 9 oct 2015
51. White RD, Patel MR, Abbara S, Bluemke DA, Herfkens RJ, Picard M, et al. 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR Appropriate Utilization of Cardiovascular Imaging in Heart Failure: An Executive Summary. *J Am Coll Radiol*. 1 juill 2013;10(7):493-500.
52. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 6 nov 2007;116(19):2216-33.
53. von Olshausen K, Schäfer A, Mehmel HC, Schwarz F, Senges J, Kübler W. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. févr 1984;51(2):195-201.
54. Liuba I, Marchlinski FE. The substrate and ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2013;77(8):1957-66.
55. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 5 mars 2003;41(5):771-80.
56. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 27 août 2016;
57. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation*. 15 déc 1996;94(12):3198-203.
58. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol*. déc 1997;30(7):1589-97.
59. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 1 nov 2015;36(41):2793-867.
60. Pezawas T, Diedrich A, Winker R, Robertson D, Richter B, Wang L, et al. Multiple Autonomic and Repolarization Investigation of Sudden Cardiac Death in Dilated Cardiomyopathy and Controls. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. déc 2014;7(6):1101-8.
61. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1 nov 2005;112(18):2821-5.
62. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT BY CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE HERALDS AN ADVERSE PROGNOSIS IN NONISCHEMIC CARDIOMYOPATHY. *J Am Coll Cardiol*. 24 juin 2008;51(25):2414-21.
63. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with

- endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. févr 2015;16(2):210-6.
64. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 21 nov 2006;48(10):1977-85.
 65. Francia P, Palano F, Tocci G, Adduci C, Ricotta A, Semprini L, et al. Angiotensin Receptor Antagonists to Prevent Sudden Death in Heart Failure: Does the Dose Matter? *ISRN Cardiol*. 6 févr 2014
 66. Group* TCTS. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 1987;316(23):1429-35.
 67. Investigators* TS. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med*. 3 sept 1992;327(10):685-91.
 68. Garg R, Yusuf S, Busmann WD, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 10 mai 1995;273(18):1450-6.
 69. Investigators* TS. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1 août 1991;325(5):293-302.
 70. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet Lond Engl*. 6 sept 2003;362(9386):772-6.
 71. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet Lond Engl*. 15 mars 1997;349(9054):747-52.
 72. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. *Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Am J Cardiol*. 15 févr 1999;83(4):477-81.
 73. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 13 nov 2003;349(20):1893-906.
 74. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group*. *JAMA*. 8 mars 2000;283(10):1295-302.
 75. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*. 2 sept 1999;341(10):709-17.
 76. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 6 janv 2011;364(1):11-21.
 77. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. juill 2014;16(7):817-25.
 78. 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.
 79. Investigators TA versus ID (AVID). A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med*. 27 nov 1997;337(22):1576-84.
 80. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation*. 21 mars 2000;101(11):1297-302.
 81. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Circulation*. 15 août 2000;102(7):748-54.
 82. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck K-H, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 1 déc 2000;21(24):2071-8.
 83. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, David A. Kass, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 20 mai 2004;350(21):2140-50.

84. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med.* 14 avr 2005;352(15):1539-49.
85. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 1 oct 2009;361(14):1329-38.
86. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *Europace.* 1 avr 2013;15(4):531-40.
87. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 7 mai 2014;35(18):1186-94.
88. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* 17 févr 2015
89. Yaminisharif A, Soofizadeh N, Shafiee A, Kazemisaeid A, Jalali A, Vasheghani-Farahani A. Generator and Lead-Related Complications of Implantable Cardioverter Defibrillators. *Int Cardiovasc Res J.* avr 2014;8(2):66-70.
90. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-Related Complications of Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol.* 30 août 2011;58(10):995-1000.
91. Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, Gold MR. Meta-Analysis of Bleeding Complications Associated with Cardiac Rhythm Device Implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1 juin 2012;5(3):468-74.
92. Ruwald A-CH, Sood N, Ruwald MH, Jons C, Clyne CA, McNitt S, et al. Frequency of inappropriate therapy in patients implanted with dual- versus single-chamber ICD devices in the ICD arm of MADIT-CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juin 2013;24(6):672-9.
93. Sandgren E, Rorsman C, Engdahl J, Edvardsson N. Low rate of and rapid attention to inappropriate ICD shocks with remote device and rhythm monitoring: a qualitative study. *Open Heart* 27 juill 2015
94. Fernández-Cisnal A, Arce-León Á, Arana-Rueda E, Rodríguez-Mañero M, González-Cambeiro C, Moreno-Arribas J, et al. Analyses of inappropriate shocks in a Spanish ICD primary prevention population: Predictors and prognoses. *Int J Cardiol.* 15 sept 2015;195:188-94.
95. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary. *Eur Heart J.* 1 sept 2006;27(17):2099-140.
96. Moretti M, Merlo M, Barbatì G, Di Lenarda A, Brun F, Pinamonti B, et al. Prognostic impact of familial screening in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 1 sept 2010;12(9):922-7.
97. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol.* janv 1998;31(1):195-201.
98. Blechman I, Arad M, Nussbaum T, Goldenberg I, Freimark D. Predictors and outcome of sustained improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* nov 2014;37(11):687-92.
99. Setaro JF, Soufer R, Remetz MS, Perlmutter RA, Zaret BL. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. *Am J Cardiol.* 1 mai 1992;69(14):1212-6.
100. Sebag FA, Lellouche N, Chen Z, Tritar A, O'neill MD, Gill J, et al. Positive Response to Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Arrhythmic Events After Elective Generator Change in Patients with Primary Prevention CRT-D. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1 déc 2014;25(12):1368-75.
101. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of Heart Failure Related to Dilated Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease Using Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 7 août 2003;108(1):54-9.
102. Holmström M, Kivistö S, Heliö T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:30.
103. Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M. Myocardial delayed contrast-enhanced MRI: relationships between various enhancing patterns and myocardial diseases. *Br J Radiol.* août 2009;82(980):691-7.
104. Graber HL, Unverferth DV, Baker PB, Ryan JM, Baba N, Wooley CF. Evolution of a hereditary cardiac conduction and muscle disorder: a study involving a family with six generations affected. *Circulation.* juill 1986;74(1):21-35.
105. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in

- patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 6 mars 2013;309(9):896-908.
106. Fatkin D, Otway R, Richmond Z. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. avr 2010;6(2):129-40.
 107. Begay RL, Graw S, Sinagra G, Merlo M, Slavov D, Gowan K, et al. Role of Titin Missense Variants in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 13 nov 2015 [cité 25 août 2016];4(11).
 108. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MRG, Towbin JA. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 1 mars 2009;15(2):83-97.
 109. Choi Y, Kim SM, Lee S-C, Chang S-A, Jang SY, Choe YH. Quantification of left ventricular trabeculae using cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of left ventricular non-compaction: evaluation of trabecular volume and refined semi-quantitative criteria. *J Cardiovasc Magn Reson* 4 mai 2016
 110. Casolo G, Minneci S, Manta R, Sulla A, Del Meglio J, Rega L, et al. Identification of the ischemic etiology of heart failure by cardiovascular magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy of late gadolinium enhancement. *Am Heart J*. janv 2006;151(1):101-8.
 111. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2 janv 1999;353(9146):9-13.
 112. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl*. 12 juin 1999;353(9169):2001-7.
 113. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet Lond Engl*. 6 mai 2000;355(9215):1582-7.
 114. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter -defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of > 35,000 patients. *Int J Cardiol*. 1 mai 2014;173(2):197-203.
 115. Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, Mortensen PT, Gerdes C, Nielsen JC. Optimization of heart failure medication after cardiac resynchronization therapy and the impact on long-term survival. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. juill 2015;1(3):182-8.
 116. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 15 déc 2004;292(23):2874-9.
 117. Ahsan SY, Saberwal B, Lambiase PD, Chaubey S, Segal OR, Gopalamurugan AB, et al. An 8-year single-centre experience of cardiac resynchronisation therapy: procedural success, early and late complications, and left ventricular lead performance. *Europace*. 1 mai 2013;15(5):711-7.
 118. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 1 oct 2009;361(14):1329-38.
 119. Sjöblom J, Kalm T, Gadler F, Ljung L, Frykman V, Rosenqvist M, et al. Efficacy of primary preventive ICD therapy in an unselected population of patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Europace*. 1 févr 2015;17(2):255-61.
 120. Tung R, Zimetbaum P, Josephson ME. A Critical Appraisal of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 30 sept 2008;52(14):1111-21.
 121. Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, Schechter CB, Brooksby WP, Nolan J, et al. Changing Characteristics and Mode of Death Associated With Chronic Heart Failure Caused by Left Ventricular Systolic Dysfunction A Study Across Therapeutic Eras. *Circ Heart Fail*. 7 janv 2011;4(4):396-403.

SERMENT MEDICAL

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

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

Evaluation du risque rythmique des patients atteints de cardiomyopathie dilatée non ischémique et appareillés d'un défibrillateur en prévention primaire

Introduction : La cardiomyopathie dilatée (CMD) non ischémique représente un vaste ensemble hétérogène de cardiopathies dont les causes comme le pronostic sont aussi multiples que variables. Bien que le bénéfice du défibrillateur dans la prévention de la mort subite soit incontestable dans la cardiopathie ischémique, il reste plus discuté dans la CMD et son indication repose sur des études anciennes depuis lesquelles les progrès thérapeutiques ont révolutionné le pronostic des malades.

Objectifs : Nous avons cherché à évaluer le risque rythmique et les bénéfices du défibrillateur implanté en prévention primaire chez des patients atteints de CMD avec de nouvelles données actualisées sur les progrès diagnostiques et thérapeutiques des dernières années. L'objectif secondaire était d'identifier les malades à haut risque rythmique qui en tireraient le plus de profit.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle et rétrospective réalisée à partir des patients implantés d'un défibrillateur sur le CHU de Bordeaux, entre le 01/01/2009 et le 31/12/2015, en prévention primaire, sur une CMD non ischémique. Après une analyse descriptive des caractéristiques et du devenir de notre cohorte, nous avons comparé le pronostic évolutif de trois sous-groupes de malades : les CMD potentiellement réversibles (alcoolique, conductive, rythmique), les formes familiales, et les autres. Nous avons aussi étudié l'impact d'une thérapeutique optimale sur l'incidence des événements rythmiques par comparaison de deux sous-groupes, l'un traité efficacement par une trithérapie avec une posologie moyenne des trois traitements $\geq 50\%$ du maximum de dose, et l'autre, insuffisamment traité.

Résultats : Au total, 181 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 60 ± 13 ans et la FEVG moyenne de $29 \pm 7\%$. La forme idiopathique était la plus fréquente (45%), suivie de la cause conductive (21%), valvulaire (8%) et familiale (7%) avec 4 cas de laminopathie. Les taux de prescription étaient remarquablement élevés avec 93% de malades sous IEC/ARA II, 89% sous Bêta-bloquants et 71% sous ARM. 62% étaient sous trithérapie et 44% à dose optimale. 84% des patients ont été implantés d'un DAI-CRT. Sur un suivi moyen post-implantation de $3,2 \pm 2$ ans, 19% ont présenté un événement rythmique grave (TV, FV, mort subite, décès de cause inconnue), 16% ont fait des troubles du rythme ventriculaire grave, 13% sont décédés et 30% ont eu des complications liées au dispositif. Le pronostic évolutif des CMD potentiellement réversibles était nettement favorable et significativement meilleur que celui des CMD familiales et des autres, avec une absence complète d'événements rythmiques graves recensés (0% contre 23% $p=0,008$ et 26% $p < 0,001$). A l'opposé, les CMD familiales, surtout les laminopathies, et les autres causes de CMD, en particulier les formes idiopathiques, étaient à haut risque de complications hémodynamiques et rythmiques avec une incidence d'événements rythmiques graves comparables (23% contre 26% $p=1,00$). Par comparaison au groupe insuffisamment traité, il y avait une diminution significative de la mortalité toutes causes (8% contre 18% $p=0,048$) mais aussi du taux d'événements rythmiques graves (10% contre 26% $p=0,008$) avec une réduction significative des épisodes de TV/FV (9% contre 21% $p=0,03$) dans le groupe correctement traité.

Conclusion : Les CMD familiales avec les laminopathies, et les formes idiopathiques se sont illustrées par leur mauvais pronostic évolutif par opposition aux CMD potentiellement réversibles. Les progrès de la prescription et de l'optimisation de la trithérapie ont permis de réduire, depuis plusieurs années, le taux des complications rythmiques et semblent aujourd'hui limiter l'intérêt bénéfique du DAI dans la CMD non ischémique.

Mots clefs : cardiomyopathie dilatée, risque rythmique, prévention primaire, insuffisance cardiaque, défibrillateur, complications, mort subite