



**HAL**  
open science

# Coronary atherosclerotic burden in non-ischemic dilated cardiomyopathies: prognostic implications: a sub-study of 3C registry

Marjorie Canu

► **To cite this version:**

Marjorie Canu. Coronary atherosclerotic burden in non-ischemic dilated cardiomyopathies: prognostic implications: a sub-study of 3C registry. Human health and pathology. 2019. dumas-02746765

**HAL Id: dumas-02746765**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02746765>**

Submitted on 3 Jun 2020

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

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



## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année: 2019

**CORONARY ATHEROSCLEROTIC BURDEN IN NON-ISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHIES:  
PROGNOSTIC IMPLICATIONS. A SUB-STUDY OF 3C REGISTRY.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES : CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

DIPLOME D'ÉTAT

Par : **Marjorie CANU**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 08/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. le Professeur Gérald VANZETTO

Membres : M. le Professeur Gilles BARONE-ROCHETTE (Directeur de thèse)

M. le Professeur Gilbert FERRETTI

M. le Docteur Adrien JANKOWSKI

Mme le Docteur Muriel SALVAT

*\*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Année: 2019

**CORONARY ATHEROSCLEROTIC BURDEN IN NON-ISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHIES:  
PROGNOSTIC IMPLICATIONS. A SUB-STUDY OF 3C REGISTRY.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES : CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

DIPLOME D'ÉTAT

Par : **Marjorie CANU**

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 08/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. le Professeur Gérald VANZETTO

Membres : M. le Professeur Gilles BARONE-ROCHETTE (Directeur de thèse)

M. le Professeur Gilbert FERRETTI

M. le Docteur Adrien JANKOWSKI

Mme le Docteur Muriel SALVAT

*\*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIE TERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale

**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



## Remerciements

### **A mon jury de thèse**

*A mon président de thèse le Professeur Gérald VANZETTO,*

Merci de m'avoir tant appris tout au long de mon internat, tant sur le plan des connaissances en médecine que sur le plan humain. Vos qualités d'orateur et votre sens clinique font de vous un modèle et j'espère réussir à m'en inspirer. C'est un honneur de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

*A mon directeur de thèse le Professeur Gilles BARONE-ROCHETTE,*

Merci de m'avoir donné goût à la recherche et pour ton engagement sans faille. Merci de m'avoir épaulée afin de mener à bien ce travail, toujours avec bienveillance malgré mes nombreuses sollicitations. J'espère qu'il sera à la hauteur de tes attentes.

*Au Docteur Adrien JANKOWSKI,*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, j'espère que ce travail vous intéressera. Merci aussi d'avoir accueilli une cardiologue dans votre service pendant 6 mois, vous m'avez beaucoup appris. J'espère pouvoir apprendre encore à vos côtés pendant les années à venir.

*Au Professeur Gilbert FERRETTI,*

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail, je vous en remercie. En espérant que ce travail sera suivi par de nombreuses futures collaborations entre radiologues et cardiologues.

*Au Docteur Muriel SALVAT,*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ton dynamisme au service des patients et de la cardiologie, ainsi que ton implication dans la recherche clinique sont pour moi un exemple, et je te remercie de ton aide pour m'y impliquer aussi. Notre collaboration via le GICC et le CCF permettra de mener à bien plein de projets, je l'espère.

### **A celles et ceux sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir**

*A Léa, ma co-interne mais aussi mon amie. C'est un immense plaisir d'avoir pu réaliser ce travail en collaboration avec toi. Toujours souriante et adepte du travail bien fait malgré toutes les sollicitations extérieures. Merci pour ces sessions de course à pied et brunch, pour décompresser entre 2 IRM ou patients à rappeler ! Tout va bien se passer pour toi, je n'en doute pas !*

*Aux attachées de recherche clinique, Estelle, Julie et surtout Clémence, sans qui ce travail n'aurait pas été possible et aurait pu finir enfoui dans la corbeille du réseau du CHU! Merci*

d'être là pour tous tes bons conseils, et surtout ton expérience, toujours dans la bonne humeur ! Tu es un pilier de la recherche en cardiologie Grenobloise.

*A Alice et Michele, les futurs docteurs, pour nous avoir aidées sur le recueil des données.*

**Aux médecins auprès de qui j'ai tant appris,**

A l'équipe de coronarographie, *Bernard, Estelle et Olivier*, qui m'ont encadré mes premiers mois au 8C. Merci particulièrement à *Charlotte*, qui m'a épaulée pendant mon tout début d'internat qui n'a pas été facile. Mais tu as toujours été présente pour répondre à mes questions et m'aider à progresser. Je suis heureuse de pouvoir évoluer à tes côtés pour les deux prochaines années.

*Alix*, tu m'as aidée à progresser et à avoir plus confiance en moi. Merci aussi pour ta bonne humeur et ta franchise, et l'animation au B avec Lisa !

*A l'ensemble de l'équipe de rythmologie, Pascal, Peggy, Sandrine, Florian* mais aussi *Nicolas, Hager, Simon*. Merci de votre gentillesse et votre pédagogie malgré tout le travail qui vous attend.

*Hélène*, merci de m'avoir intéressée aux cardiopathies congénitales et à l'HTAP, entre autres ! Vous m'impressionnez par votre technicité et votre sérénité dans toutes les situations, mais aussi par votre bienveillance au quotidien.

*Stéphanie*, merci pour ta bonne humeur contagieuse et ton dynamisme, qui rend le semestre à l'USIC plus fun.

*Pierre-Vladimir*, vous m'avez énormément appris tout au long de mon internat. La rigueur des coupes en échographie, la lecture critique d'articles, les bienfaits du fructose... J'attends toujours de vous défier en VO2 !

*Carole*, merci de ta patience pour m'apprendre l'échographie, l'écho de stress, toujours avec le sourire. J'ai passé un très bon semestre à tes côtés !

*Marion*, je déplore que l'on n'ait pas été amenées à travailler plus ensemble, mais les quelques journées en HDJ, et ta disponibilité pour les échographies pré-opératoires en chirurgie cardiaque, ont toujours été agréables et riches en enseignement. Merci !

*Aude*, ta gentillesse et ton engagement sans failles auprès de l'équipe et des patients sont un exemple pour moi.

*Caroline*, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, c'est un plaisir de travailler avec toi !

*A Loïc*, qui m'a appris à interpréter les scintis, toujours dans la bienveillance et la bonne humeur.

*A l'équipe d'Annecy Benjamin, Loïc, Mathieu, Mr Desjoyaux, Chrystelle, Antoine, Olivier, Marie, Corinne. Merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois, au plaisir de collaborer avec vous.*

*Aux chirurgiens cardiaques Pr Chavanon, Dr Porcu, Dr Fleury, Dr Martin et à Maria, merci de m'avoir accueillie dans le service de chirurgie cardiaque pendant 6 mois. Cécile, je te remercie particulièrement pour ta gentillesse, même à n'importe quelle heure de la nuit quand il faut drainer un péricarde !*

*Merci à Michel, Géraldine, Maria-Rosa, Lucie, Damien, Sylvaine, Daniel, Myriam, Slavi et Amélie pour ce semestre en réa CVT dans la bonne humeur. C'est un plaisir que de travailler avec vous.*

*Aux médecins de réadaptation à Sud. Merci à Pascale, Cécile, Greg, Elisabeth et Laurence de m'avoir aussi bien intégrée dans l'équipe, toujours avec le sourire. Un merci particulier à Marianne, tu es une grande dame et un docteur formidable, toujours à l'écoute, pleine de tolérance. Merci pour tous tes conseils.*

*Aux médecins du sport. Stéphane, tu arrives à combiner la clinique, la recherche et à performer en trail à côté, tu m'épates ! Merci pour ce semestre à tes côtés. Seb, je suis ravie d'avoir pu travailler avec toi ces derniers mois, j'aurai plaisir à te retrouver pour papoter autour d'un thé à la bergamote de temps en temps ! Merci à Michel et à Bernard de m'avoir montré qu'il n'y a pas que le cœur qui importe en médecine!*

#### **Aux équipes paramédicales,**

*Aux infirmières d'HDJ et aux secrétaires Marion et Solène, vous avez été aux petits soins avec moi, y compris quand il y avait du travail par-dessus la tête, merci !*

*A la formidable Marie-Blanche, merci pour tes conseils, ton expérience, de t'assurer qu'on ait toujours quelque chose à manger à midi. A Thierry, pour avoir enflammé la piste de danse ! A Brigitte, Saba, Séverine, merci pour votre aide.*

*A l'équipe d'USIC Maryline, Hubert, Christelle, Margot, Raphaëlle, Manue, Florence, Greg, Alex, Jack, Nath, Dimitry, Aurore, Gaby, Marie-Laure et toute l'équipe, j'ai passé un excellent semestre avec vous tous, merci pour tous ces bons moments et votre soutien sans faille, même quand les entrées s'enchaînent. Vous me manquez pendant les gardes !*

*Merci aux infirmières de consultation, Véro, Christine, Chris, Patricia, Françoise, Béa, Sandra, Marcelle, Tifette, pour votre bonne humeur contagieuse à toute épreuve.*

*A l'ensemble des infirmiers et aide-soignants en chirurgie cardiaque avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant 6 mois. Merci à Lisa et Manue !*

*A l'équipe d'HDJ de réadaptation cardiaque, merci de m'avoir intégrée dans votre équipe pendant ce semestre et pour votre soutien. Merci Manon de m'avoir emmenée marcher,*

mes pieds s'en souviendront longtemps ! Noé, je t'attends pour les tournois de mixte cette année ! Merci Yoann pour les cours de pilate. Merci à Véro, pour ta gentillesse et le café du matin qui fait bien commencer la journée. Carol, pour nos trajets à vélo ! Et merci Sandrine pour ta joie de vivre, même si je n'ai jamais pu remplacer ton Victor !

*A l'équipe de sport et pathologies* : Maud, Cécile, Amina et aussi Caroline (même si je ne sais toujours pas ton nom de famille !) merci pour votre gentillesse, et vos bonnes pâtisseries ! Merci à Monique pour son sourire accueillant tous les matins.

*A l'équipe du LRB*, merci pour votre accueil chaleureux au sein du laboratoire pendant un an, et votre gentillesse, que ce soit pendant les manips ou pendant le congrès. Merci particulièrement à Laurent, Marlène et Thomas, pour m'avoir aidé à surmonter ma phobie des rongeurs!

### **A mes cointernes, mes amis**

*Lisa*, avec qui j'ai fait mes premiers pas d'interne, merci pour tout : ta gentillesse, ton humour, ta franchise à toute épreuve. Tu es une amie chère à mon cœur et je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie au soleil.

*Johanne*, ma jojo. Le semestre à l'USIC m'a permis de rencontrer une personne extraordinaire. Merci d'être là, toujours quand il faut, et pour ces moments partagés. Eclate-toi avec les bébés à Paris et reviens nous vite.

*Wassou*, merci pour ta gentillesse, ta spontanéité et pour tous les moments de rigolade. J'espère que tes amis et les montagnes sauront te rapatrier par ici !

Merci à *Paul*, mon ami depuis toutes ces années. Tu es quelqu'un d'unique à mes yeux et je te souhaite le meilleur sur tous les plans.

*Adrien*, merci pour ta gentillesse et tes conseils. Je te souhaite plein de bonheur avec Agathe et il faut qu'on crée ce groupe WhatsApp pour les lève-tard du ski de rando !

*Océane et Arthur*, je vous souhaite plein de bonheur avec vos deux princesses, au plaisir de partager une bière au bord du lac !

*Anne*, pour ton dynamisme, ta gentillesse et ton implication pour nous défendre, alors même que Raphaël pointait le bout de son nez !

*Nico*, pour ton dynamisme et ta patience pour m'aider à mettre les VVC pendant mon semestre à l'USIC.

*A Sara*, pour ta joie de vivre, à Victor, le grand professeur Mathieu, et à Elodie, qui sent toujours bon la noix de coco. Merci pour les moments partagés, on retourne quand chez Ciao a te ?

*Benjamin*, c'était un plaisir de partager ces séances d'écho de stress avec toi. Promis, le résultat de ton épreuve d'effort restera à Sud ;)

A mes *cointernes de cardio* Lauriane, les deux Antoine, Thomas, Arnaud, Lucie, Rémi, Lou, Guillaume, Robin, Charles-Eric, Laura, Estelle, merci pour tous les moments partagés à l'hôpital ou en dehors.

*Merci à mes cointernes chirurgiens*, toujours positifs et motivés malgré les astreintes qui s'enchaînent. Fahd, je te souhaite le meilleur avec Estelle et Patrick. Romuald, ta philosophie de vie est exceptionnelle. Merci pour les soirées « on s'en fout » !

A mes *cointernes de réa CVT*, Eloïse, l'aventurière au grand cœur, Thibault, la force tranquille dans toutes les situations, Arnaud l'épicurien et Stéphane toujours serein. Merci pour votre gentillesse !

*Lénaïc*, tu auras quand même droit à un petit mot pour m'avoir fait progresser en escalade, quand est-ce qu'on va tester tes cordes ?

A *Eve et Alexandre*, pour m'avoir appris à dompter la souris en IRM !

Aux membres du CCF et particulièrement à *Théo et Guillaume*, merci pour votre énergie incroyable, vous êtes les meilleurs !

A *Anne-Chou*, la force tranquille, merci pour tous ces moments partagés et pour ton amitié sans faille. A l'adorable *Tom*, malgré tes exigences culinaires !

A *Marine*, pour ta joie de vivre et tes conseils déco et à *Chris*, mon grec préféré. Merci pour ces éclats de rire à vos côtés.

Merci à *Thibault, Félix et Angela*, pour m'avoir rendue plus forte à coup de betterave !

A *Béatrice et Nicolas*, et à nos escapades à travers la France et souvent sous la pluie !

A *Alicia*, toujours déterminée et forte et à ta jolie poupée.

A *Claire*, le schtroumf bavard, merci d'avoir pris le temps de lire ma thèse.

A *Mathilde et Paki*, qui j'espère arriveront à l'heure !

Aux badistes, *Seb*, même si nos jeux ne sont pas toujours très compatibles, *Eve*, et ta capacité à danser même le pied dans l'attelle, *Baptiste*, pour ta bonne humeur (mais si !) et ton autodérision, Laura, Mathilde, Stéphan, Kilian, Isa, Laurent, merci pour les bons moments sportifs et surtout en dehors des terrains.

Aux Chateauneuvois Pouzon, Loic, Micka, Anne, David, Polo, merci pour cette bonne ambiance et cette convivialité qui me manquent !

A *Mathilde*, l'expéditrice, pour ton entrain et ta gentillesse, sans prise de tête.

A *Cedric*, et à la bouteille de champagne qu'on boira à ma victoire !

A *Myrtille*, qui m'a fait découvrir de magnifiques randos dans le Vercors.

### **A ma famille**

A *mes parents*, merci pour tout ce que vous m'avez appris au fil des années, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour m'avoir donné goût au sport, pour nos voyages, pour être toujours disponibles quelle qu'en soit la raison.

A *William*, qui fait partie de ma famille depuis de nombreuses années, merci pour ton soutien dans tout ce que j'entreprends. Merci aussi de m'avoir fait découvrir Arguin, le paradis sur terre, et pour tous les bons moments passés au bord du Bassin, à parler espagnol...

A *Giovanna et Donatella*, mis hermanas franco-mexicaines, merci pour votre bonne humeur permanente, vous êtes des amours.

A *mes grands-parents maternels*, partis trop tôt. Papi, je n'ai que des bons souvenirs en pensant à toi, le potager, tes repas, ton sourire, j'espère que tu es fier de moi de là-haut. Mamie, si discrète et si douce, j'aurais tellement voulu partager ce moment avec toi.

A *ma grand-mère paternelle*, mamie, je t'admire pour ta bienveillance et ton attachement à la famille. Tu es une héroïne pour moi.

*Stéph*, tu es mon antidote en cas de coup de blues, toujours souriante, merci pour ces week-ends drômois si ressourçants. A *Jean-Marc*, qui t'accompagne si bien, et qui te laisse distribuer !

A mes oncles et tantes, Charles, le plus fort, Mickael, pour m'avoir fait danser le rock, Aurélie, toujours souriante, et Pascaline, Gigi, et ton rire communicatif, Nini, Jérôme et Eric. Et à toutes les pièces rapportées ! Merci aussi à mes cousins pour ces souvenirs d'enfance à vos côtés.

Enfin à *Mathieu*, mon petit frère, mon chouchou. Merci pour ta gentillesse exemplaire, d'avoir toujours le bon mot pour me faire rire, merci d'être là tout simplement.

## **Abbreviations**

ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitor

APT = antiplatelet therapy

ARB = angiotensin receptor blocker

ARNi = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

BMI = body mass index

BSA = body surface area

CABG= coronary artery bypass grafting

CACS = coronary artery calcium score

CAD = coronary artery disease

CI = confidence interval

CMR = cardiovascular magnetic resonance

CMVD = coronary microvascular disease

CTCA = computed tomography coronary angiography

CTO = chronic total occlusion

CV = cardiovascular

Cx = circumflex artery

DCM = dilated cardiomyopathy

Dg = diagonal artery

FFR = fractional flow reserve

FOV = field of view

Gd-DOTA = gadolinium meglumine

HF = heart failure

HR = hazard ratio

HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction

ICA = invasive coronary angiography

IDCM = ischemic dilated cardiomyopathy

iLV mass = indexed left ventricular mass

IVUS = intravascular ultrasound

LA = Left atrium

LAD = left anterior descending artery

LGE = late gadolinium enhancement

LMCA = left main coronary artery

LV = left ventricular

LVAD = left ventricular assistance device

LVEDVi = left ventricular end-diastolic volume index

LVESVi = left ventricular end-systolic volume index

LVEF = left ventricular ejection fraction

Mg = left marginal artery

MI= myocardial infarction

MINOCA= myocardial infarction with no obstructive coronary arteries

NIDCM= non-ischemic dilated cardiomyopathy

NYHA = New York Heart Association

OAC = oral anticoagulants

OCT = optical coherence tomography

PCI = percutaneous coronary intervention

PDA = posterior descending artery

PSIR = phase-sensitive inversion recovery

QCA = quantitative coronary angiography

RIA = ramus intermedius artery

RV= Right ventricle

RVEF = right ventricular ejection fraction



SCD= sudden cardiac death

SPECT = single photon emission computed tomography

SSFP = steady-state free-precession

TE = echo time

TR = repetition time

VF = ventricular fibrillation

VHD = valvular heart disease

## **Abstract**

**Introduction-** Atherosclerosis is associated with a worse prognosis in many diseases, but its impact in non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) is not known. This study investigated the prognostic value of coronary atherosclerotic burden, as measured by Gensini score, in a cohort of NIDCM patients.

**Methods-** 139 patients with left ventricular (LV) dysfunction due to NIDCM were classified according to both invasive coronary angiography (ICA) and cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging data in 3 subtypes of NIDCM: true NIDCM, NIDCM with bystander coronary artery disease (CAD) and NIDCM with bystander myocardial infarction (MI). Percentage, extent and location of fibrosis were assessed by CMR and coronary atherosclerotic burden by Gensini score. Primary endpoint was a composite of cardiovascular (CV) mortality, non-fatal MI and revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI).

**Results-** Out of 139 patients (mean age  $59.4 \pm 14.7$  years old, 74% male), there were 101 patients (73%) with true NIDCM, 30 patients (22%) with NIDCM and bystander MI and 8 patients (5%) with NIDCM and bystander MI. 6 patients (4.3%) died and 6 (4.3%) underwent PCI during a median follow-up of  $34.2 \pm 18$  months. Gensini score predicted primary composite endpoint, in univariate and multivariate analysis, hazard ratio = 1.08, confidence interval 95% (1.034-1.13)  $p = 0.001$ , as well as history of CAD, LV ejection fraction (LVEF) and age ( $p < 0.02$ ,  $p=0.008$  and  $p=0.024$  respectively), while fibrosis did not.

**Conclusion-** Coronary atherosclerotic burden, as measured by Gensini score, is a new prognostic factor in NIDCM. Assessing this parameter improves risk-stratification and could be used to help personalize treatment in this population.

## Résumé

**Impact pronostic de la charge athéromateuse dans la cardiomyopathie dilatée non ischémique. Une sous-étude du 3C registry.**

**Introduction-** Dans de nombreuses pathologies, l'athérosclérose a un impact pronostique défavorable, mais celui-ci n'a pas été étudié dans la cardiomyopathie dilatée d'origine non-ischémique (CMD). Cette étude détermine la valeur pronostique de la charge athéromateuse, calculée par le score de Gensini, dans les CMD.

**Matériel et méthodes-** 139 patients avec une dégradation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 50% d'origine non ischémique ont été classés en fonction des résultats de l'IRM cardiaque et de la coronarographie en 3 sous-groupes : vraie CMD, CMD avec infarctus du myocarde (IDM) concomitant, CMD avec coronaropathie concomitante. L'étendue et la localisation de la fibrose en IRM, ainsi que le score de Gensini ont été évalués. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, l'IDM non-fatal et la revascularisation par angioplastie.

**Résultats-** Parmi les 139 patients (âge médian  $59.4 \pm 14.7$  ans, 74% d'hommes), 101 (73%) avaient une vraie CMD, 30 (22%) une CMD avec IDM concomitant et 8 (5%) une CMD avec coronaropathie concomitante. Pendant une durée médiane de suivi de  $34.2 \pm 18$  mois, 12 patients (8.6%) ont présenté le critère de jugement principal. Le score de Gensini était associé aux évènements ischémiques, en analyse univariée et multivariée avec un hazard ratio= 1.08, intervalle de confiance à 95% (1.034-1.13)  $p= 0.001$ , ainsi que les antécédents de coronaropathie ( $p = 0.024$ ), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ( $p=0.008$ ) et l'âge ( $p<0.02$ ), alors que la fibrose ne l'était pas.

**Discussion-** La charge athéromateuse, mesurée par le score de Gensini, est un facteur pronostique associé aux évènements ischémiques dans la CMD. Sa quantification améliore la stratification du risque et pourrait aider à personnaliser les thérapeutiques dans cette population.

## **Introduction**

Despite therapeutic advances, mortality in dilated cardiomyopathy (DCM) is still as high as 20% at 5 years (1). It is a heterogeneous disease with two main etiologies, ischemic and non-ischemic DCM (NIDCM), that respond to different therapeutics and have different outcome.

Ischemic DCM (IDCM) used to be defined by a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% and a history of myocardial infarction (MI) or revascularization, a coronary stenosis over 75% of the left main, the proximal left anterior descending artery (LAD), or at least two epicardial vessels (2). With the development of cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging, a more precise definition is possible, considering late gadolinium enhancement (LGE) pattern. Assomul et al described six subtypes of DCM according to CMR and invasive coronary angiography (ICA) data (3). Three of them are different phenotypes of IDCM: true IDCM, IDCM with normal coronary arteries and IDCM without ischemic LGE at CMR. The three others are diverse phenotypes of NIDCM: true NIDCM with no obstructive coronary artery disease (CAD), NIDCM with a bystander CAD that does not explain the extent of left ventricular (LV) dysfunction, and NIDCM with bystander MI. The two latter forms are either excluded from NIDCM therapeutic and outcome studies (4,5), or classified as IDCM, because of a significant coronary artery stenosis or an ischemic LGE pattern, even though it does not explain the extent of LV dysfunction.

Accurate diagnosis, assessment and risk stratification are important to personalize treatment in DCM, in the era of effective but costly therapeutics and heart grafts scarcity. Risk stratification is also crucial for primary prevention of sudden cardiac death (SCD). In DCM, it mainly relies on LVEF assessment. Even though it is an important prognostic factor,

many patients with reduced LVEF remain at low risk for SCD, and several patients with LVEF > 35% have presented with life-threatening arrhythmias (6). Hence, identification of better prognostic factors is essential to guide medical therapy, device implantation and follow-up.

Patients with NIDCM have a less pejorative outcome than those with IDCM, but Bart et al (7) showed that the extent of CAD contributes more to prognosis than the distinction between ischemic versus NIDCM. The prognostic value of a bystander CAD associated with NIDCM is unknown, but studies have shown that CAD and NIDCM could coexist at baseline (8) and that CAD could develop over time in NIDCM (9), accounting for unplanned hospitalizations (10).

Epicardial CAD is not easy to handle in NIDCM, because reliability of stress tests to determine myocardial ischemia is not known in this disease. Fibrosis may alter diagnostic performances of perfusion-based techniques, such as single photon emission computed tomography (SPECT) and CMR (11). Coronary microvascular disease (CMVD) alters microvessels response to hyperemic drugs, and thus may alter diagnostic performances of invasive techniques such as fractional flow reserve (FFR) assessment.

Non-obstructive CAD, as measured with coronary artery calcium score (CACS), computed tomography coronary angiography (CTCA) or with Gensini score calculation from ICA, is associated with a worse prognosis in many CV diseases, even without significant coronary artery stenosis or ischemia (12, 13). The relationship between coronary atherosclerotic burden and outcome has not been studied in NIDCM.

We therefore sought to evaluate the prognostic implication of coronary atherosclerotic burden, measured by Gensini score, on ischemic events in a cohort of patient with NIDCM who underwent both CMR and ICA.

## **Methods**

### **Study population**

We conducted this single-center observational sub-study, as a part of a larger registry entitled “coronary artery disease and CMVD in cardiomyopathies registry (3c registry)”, which evaluates the incidence and prognosis of bystander CAD and CMVD in hypertrophic, dilated and restrictive cardiomyopathies in five French centers, using multimodal imaging techniques (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03479580).

In the present study, consecutive patients with reduced LVEF referred to our cardiomyopathy department for CMR imaging to ascertain the underlying etiology of HF between January 2014 and September 2016 were screened for inclusion. All patients had undergone both ICA and CMR. If there were multiple visits, only the first one was chosen for this analysis.

All participants provided written or oral informed consent for data evaluation and storage. The study conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethical committee.

Inclusion criterion was LV dysfunction, defined as LVEF below 50% in the CMR study.

Exclusion criteria included evidence of acute or chronic myocarditis, hypertrophic or hypertensive cardiomyopathy, valvular heart disease (VHD), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, infiltrative disease, tachycardia-induced cardiomyopathy, cardiomyopathy secondary to toxins or alcohol abuse and congenital heart disease. Patients with previous coronary artery bypass grafting (CABG), with contraindication to ICA or CMR such as

claustrophobia, pregnancy or breastfeeding were also excluded, as well as patients unable to provide consent, under legal protection or aged under 18.

### **Data collection**

Files were reviewed and each patient's clinical history and physical examination data were collected.

Information on smoking status, personal history of diabetes mellitus, dyslipidemia, high blood pressure, inflammatory disease, atrial fibrillation, alcohol abuse, thromboembolic disease, neoplasia and personal or familial history of CAD (MI, percutaneous revascularization, CABG) or stroke was recorded.

Physical examination data consisted in New York Heart Association (NYHA) class and anthropometric data.

We documented if patients received HF with reduced ejection fraction (HFrEF) or CAD medical therapeutics such as beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi), angiotensin receptor blocker (ARB), angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi), antiplatelet therapy (APT), statins, digoxin, oral anticoagulants (OAC) and insulin.

### **Cardiovascular magnetic resonance imaging protocol**

All clinical studies were performed on a 1.5-Tesla (Philips Ingenia 1.5T CX) or 3-Tesla scanner (TX Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) implemented with a 32-phase array, cardiac synergy surface coil. Cardiac synchronization was performed using a four-electrode vectogram. After a survey-scan, cine images were acquired using a steady-state free-precession (SSFP) breath-holding sequence (turbo fast echo) in standard two-, three-, and four-chamber long-axis views and subsequent 10 to 12 contiguous short-axis cines (30



phases/RR; breathhold acquisition; slice thickness 8 mm without gap or 2 mm gap) from the atrio-ventricular ring to the apex (shortest repetition time (TR)/echo time (TE) 2.8/1.4 msec; flip angle 45°; field of view (FOV) 320 mm; matrix 200\*256).

LV end-diastolic and end-systolic volumes, LVEF and LV mass were quantified from the cine image by standard techniques using dedicated semi-automated software (ViewForum™ workstation, Philips). Wall thickening was evaluated for each segment and LV thrombus presence was assessed.

Left atrium (LA) area and length were recorded from two-chamber and four-chamber images. All measurements were made at end-ventricular systole when LA size was maximal. The biplane area-length method was used to calculate LA volume.

Right ventricle (RV) analysis consisted in delineation of RV endocardial borders at end-diastole and end-systole, from the tricuspid valve plan to the apex, so as to determine RV end-diastolic and end-systolic volume.

All volume and mass measures were indexed to body surface area (BSA), calculated with Mosteller's formula ( $BSA = \frac{\sqrt{(\text{height}(cm) \times \text{weight}(kg))}}{3600}$ ).

LGE images were acquired ten to fifteen minutes after intravenous injection of 0.2 mmol/kg gadolinium meglumine (Gd-DOTA) in identical short-axis planes using a breath-hold inversion-recovery gradient-echo 3 dimension T1-weighted sequence (slice thickness of 14 mm, gap 0.7 mm, TR/TE 3.9/1.2 msec, flip angle 15 °, FOV 320, matrix 185x256). Inversion times were adjusted in each patient, based on a look-locker sequence, to null the signal of normal myocardium. In case of poor signal quality, a phase-sensitive inversion recovery

(PSIR) sequence was acquired. Each short-axis image was repeated in 2 separate phase-encoding directions to exclude artifact.

### **Gadolinium enhancement analysis**

LGE was assessed by two independent blinded operators for presence of LV fibrosis. LGE was confirmed only if the signal could be seen on two short-cut consecutive phase images and the corresponding cross-cut long-axis image.

Location- Location of LGE was classified according to the corresponding LV segment using the 17-segment model described by Lang and al (Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Mararu D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voight JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, JASE 2015; 28(1):1-39.

Patterns- Distribution of LGE was defined as sub-endocardial, mid-wall or focal, as it was described by Vöhringer et al (15). If more than one pattern was present, all of them were assessed: sub-endocardial + mid-wall, sub-endocardial + focal, mid-wall + focal or sub-endocardial + mid-wall + focal.

Extent of LGE- Visual assessment permitted to grade each segment from 0 to 4, according to the percentage of LGE. The following scale was used: 0 = 0%, 1= 1-24% LGE, 2=25-49%, 3=50-74% and 4=75% or over. A global LGE content was then calculated for each patient, by summing all 17 scores, with a maximal final score of 68.

To assess reproducibility and reliability of LGE analysis in our cohort, the intra- and inter-observer variability was calculated with thirty randomly selected studies. The intra-observer variability was assessed using the measurements obtained a second time, at least 2 months after the first analysis, for LGE pattern, extent and localization. For inter-observer variability, LGE analysis was performed by a second independent observer blinded to all other analysis.

### **Invasive coronary angiography**

ICA, in multiple orthogonal views, was performed in all patients to assess the extent of CAD. Images were analyzed blinded to patients' baseline data and CMR results, by an expert cardiologist. All visually identified stenoses were quantified in two orthogonal projections by a quantitative coronary angiography (QCA) (Siemens angiography station), using catheter-based image calibration and automated vessel detection.

Significant CAD was defined as a stenosis exceeding 70% in epicardial vessels and/or 50% in the left main coronary artery.

### **Gensini score**

To assess the severity of CAD, Gensini score was calculated for each IDCM and NIDCM patient, using ICA data after complete coronary artery revascularization, if needed. This score reflects the residual coronary atherosclerotic burden by taking into consideration the geometrically increasing severity of lesions, the cumulative effects of multiple obstructions, of their location, the presence of collaterals, the size and quality of distal vessels and myocardial function (16). To do so, each coronary artery stenosis was evaluated with a severity score according to the percentage of lumen reduction. This score was then corrected according to stenosis location. If a segment was totally occluded or 99% stenosed,

a collateral adjustment factor was applied. All lesion scores were summed for the overall score (Appendix).

### **Assessment of etiology**

The etiology of LV systolic dysfunction was determined after analysis of CMR cine sequences, tissue characterization information from LGE-CMR images and extent of CAD from ICA data. After comprehensive assessment, patients were categorized in one of the six subtypes of DCM described by Assomul et al (3) (Figure 1).

Group 1 refers to NIDCM, without LGE or with mid-wall LGE on CMR and no significant CAD on ICA.

Group 2 refers to IDCM, showing an ischemic (sub-endocardial or transmural) LGE pattern in at least 3 hypo-, a-, or dyskinetic segments corresponding to a coronary artery territory, and concordant significant CAD on ICA.

Group 3 refers to NIDCM with a bystander MI. CMR shows global hypokinesia and sub-endocardial or transmural LGE in 1 or 2 segments that does not explain the extent of LV dysfunction and unobstructed coronary arteries on ICA.

Group 4 refers to NIDCM with a bystander CAD. LGE-CMR shows no LGE or mid-wall LGE, global hypokinesia, and a significant CAD in ICA considered insufficient to explain the extent of LV dysfunction.

Group 5 refers to IDCM with no obstructive CAD, showing sub-endocardial or transmural LGE in at least 3 hypo-, a- or dyskinetic segments, in a coronary artery territory, and no obstructive CAD. Pathophysiological mechanisms for such forms are thought to be similar to

MIs with no obstructive coronary arteries (MINOCAs): coronary artery recanalization after MI, spasm or embolic episode.

Group 6 refers to IDCM with no or mid-wall LGE on CMR but severe proximal three-vessel disease and/or left-main stem disease on ICA, corresponding to hibernating myocardium.

Only patients with NIDCM, corresponding to group 1, 3 and 4 were included in this analysis.

### **Clinical follow up and endpoints**

Prospective follow up information was collected 24 months after index CMR. All events were adjudicated by two operators who reviewed electronic databases for outpatient clinic attendance, hospitalization or medical procedure.

A self-administered questionnaire was sent and non-responders were contacted by telephone interviews. If they still did not respond, their cardiologists or general practitioners were reached. The duration of follow-up was calculated from baseline scan until an endpoint occurred or last patient contact.

Primary endpoint was a composite of CV death, non-fatal MI, unplanned myocardial revascularization by CABG or percutaneous coronary intervention (PCI) at least 3 months after enrollment. CV death was defined as death due to acute MI, SCD or death due to HF, stroke or following a CV procedure.

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were performed using SPSS version 24 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, New York) software. All tests were 2-sided, and p-value <0.05 was considered statistically significant. Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  SD;

categorical variables, as counts and percents. Hazard ratios (HR) are expressed as mean (95% confidence intervals). The inter-observer reproducibility of LGE measurements was evaluated using an intra-class correlation coefficient. Inter-observer concordance for the assessment of LGE patterns was evaluated using the k-test. Baseline characteristics of patients with or without events were compared using a chi-square test or an unpaired Student t-test. Survival in patients according to Gensini score was evaluated using the Kaplan-Meier method and compared among groups using the log-rank test. The index date was the date of CMR. All clinical parameters were proposed for inclusion in an univariate Cox proportional hazards model, and all significant ( $p < 0.05$ ) univariate correlates of survival were entered into a forward stepwise multivariate Cox model.

## **Results**

### **Study population**

Out of the 286 screened patients, six were excluded for alternative diagnoses (one hypertensive heart disease, one toxic cardiomyopathy, two primary VHDs, one patient presented with acute heart failure and one with cardiac arrest), 37 patient did not meet inclusion criteria (one had normal LVEF, 4 had uninterpretable CMR images, 15 ICA studies were not available and 17 patients underwent CABG). 96 patients were classified as IDCM, 88 patients in group 2, six patients in group 5 and two patients in group 6 (Figure 2). 147 patients were included in the study and eight patients were lost to follow-up.

A total of 139 patients (74% male, mean age  $59.4 \pm 14.7$  years old) were included in the final cohort and categorized into 3 groups of NIDCM.: 73% were classified as true NIDCM (n=101 patients), 22% NIDCM with bystander MI (n=30 patients) and 5% a NIDCM with bystander CAD (n= 8 patients). Table 1 summarizes patients' baseline characteristics.

Median body mass index (BMI) was  $26.25 \pm 4.79$ . 42% of patients were tobacco smokers, 22% had diabetes mellitus, 35% high blood pressure and 31% dyslipidemia. Seven patients (5%) had a history of CAD at baseline. Three had suffered MI, with the occlusion of a distal coronary artery, and were classified in group 3. Four patients had undergone PCI for stable angina. In all of them, the extent of CAD could not explain the extent of LV dysfunction.

Median LVEF was  $31.1 \pm 11.02\%$ ; LA size was  $72.9 \pm 25.9$  mL/m<sup>2</sup>. Ninety-two patients (66%) had LGE on CMR images. The most common fibrosis pattern was mid-wall in 42% of patients, followed by sub-endocardial (15%) and multiple patterns (9 %). Focal LGE was found in two patients (2%). Inter-observer reproducibility was correct for LGE extent: ICC = 0, 85 [95% CI

0, 80 – 0, 88]. Inter-observer concordance for the presence or absence of LGE in patients was  $k = 0.90$ .

Mean Gensini score after total coronary artery revascularization was  $3.11 \pm 6.9$ . The median Gensini value was two. In patients with a Gensini score over 2, 45% received at least one APT, and 40% received a lipid-lowering therapy.

### **Clinical outcome**

A total of 12 patients reached primary outcome after a median follow-up of  $34.2 \pm 18$  months, six patients died of a CV cause and six patients underwent coronary artery revascularization by PCI.

There was no difference in gender type among patients that presented with events as compared to others (83% male vs 73%,  $p=0.4$ ), but patients with ischemic events at follow-up were more likely to be older ( $70 \pm 8.89$  vs  $58.4 \pm 14.7$  years old)  $p=0.008$ , to have diabetes (50% vs 19%,  $p=0.02$ ), a history of CAD (25% vs 3%,  $p=0.01$ ) and dyslipidemia tended to be more frequent in these patients (58% vs 29%,  $p= 0.051$ ).

In patients without ischemic events at follow-up, LVEF was higher ( $31.7\% \pm 11.1\%$ ), as compared to patients that presented ischemic events ( $24.1\% \pm 6.64\%$ )  $p = 0.02$ . Similarly, they had a better right ventricular ejection fraction (RVEF) ( $42.9\% \pm 14.1\%$  vs  $32.8\% \pm 10.3\%$ ,  $p= 0.004$ ). Patients with events at follow up presented more often with LGE (75% vs 65%) and to a greater extent (9.63% of total LV mass vs 7.19%), although the difference did not reach statistical significance ( $p=0.5$  and  $0.4$  respectively). There was no difference in LA size among the groups ( $p = 0.3$ ).



Patients with events had a higher Gensini score ( $10.79 \pm 11.5$ ) than patients that survived ( $2.38 \pm 5.01$ ,  $p < 0.0001$ ).

### **Predictors of primary endpoint**

Cox proportional hazard analysis showed that Gensini score, diabetes mellitus, history of CAD, age and LVEF were predictors of primary endpoint in univariate analysis (Table 2). Presence and extent of fibrosis, as well as RVEF and dyslipidemia were not significant predictors of ischemic events, although the two latter parameters tended to be statistically significant ( $p = 0.059$  and  $0.053$  respectively).

All of them were included in Cox multivariate analysis. Gensini score remained an independent prognostic factor, with hazard ratio (HR) 1.08 (CI 95% 1.034-1.13)  $p=0.001$ , as well as history of CAD HR 17.4, CI 95% (1.3-42.5)  $p = 0.024$ , age HR 1.09 CI95% (1.01-1.17)  $p=0.02$  and LVEF HR 0.9 (0.83-0.97)  $p=0.008$ .

Composite primary endpoint occurred more in patients with a Gensini score  $> 2$  ( $n= 10$ , 20%), than in patients with Gensini score  $\leq 2$  ( $n= 2$ , 2.2%)  $p = 0.001$  (Figure 3).

Each item of the composite outcome was analyzed individually (Table 3). CV mortality tended to be higher in the high Gensini score group ( $n=5$ , 10%) than in the low Gensini score group ( $n=2$ , 2.2%), but it was not statistically significant. There was no difference in occurrence of non-fatal MI according to Gensini score. PCI at follow-up was more frequent in the high Gensini group ( $n = 6$ , 12%), than in the low Gensini group ( $n=0$ ),  $p = 0.02$ .

In patients with events, baseline and follow-up data were reviewed, to determine if PCI was performed for a known or a new coronary lesion. Their baseline CMR and ICA data, as well as the site of PCI or the cause of death at follow-up are presented in table 4. All patients with

PCI at follow-up presented with worsening of HF or angina and PCIs were guided by SPECT data or FFR values below 0.75. Three patients received PCI for novel coronary artery lesions and three for worsening of pre-existing coronary lesions. Two patients died of terminal HF and four patients suffered SCD.

## Discussion

The present study analyzed coronary atherosclerosis and myocardial interaction by studying ICA and CMR data in a population of NIDCM patients, and sought to assess the impact of bystander CAD, and more specifically coronary atherosclerotic burden measured by Gensini score, on future ischemic events. Our main findings are:

- About one third of patients (27.3%) with NIDCM had concomitant obstructive CAD or MI.
- 9% of NIDCM patients suffered ischemic events at follow-up.
- Gensini score predicts future ischemic events in a NIDCM population.

It is the first study to our knowledge to assess the impact of non-obstructive CAD in this specific population. Frankenstein et al (17) followed 1263 patients with NIDCM, 32.9% had bystander obstructive CAD that was not predictive of all-cause mortality or re-hospitalization for HF. However, there was no CMR data in their study and patients with bystander MI (group 3) and IDCM with no CAD (group 5) could be misclassified. Also, coronary atherosclerosis burden was not quantified. Finally, they studied the impact of obstructive CAD on a HF endpoint, while in our study, Gensini score reflected non-obstructive CAD and its ischemic implications.

Our results corroborate the findings of Bart et al, who introduced the concept of coronary atherosclerotic burden in DCM and demonstrated that prognosis in this disease is predicted more by the extent of CAD than the distinction between IDCM and NIDCM (7).

Coronary atherosclerotic burden is commonly assessed by non-invasive techniques, such as CACS and CTCA. It is associated with a poorer prognosis in many diseases, and in general

population (18). No study to our knowledge analyzed CTCA data in NIDCM, and it could be a good non-invasive method to assess non-obstructive coronary atherosclerotic burden in this population.

Another predictive factor of ischemic events in our study was LVEF. This is consistent with Repetto et al (9) who suggested that inflammation and neuro-hormonal responses in HF with reduced EF are associated with higher susceptibility in atherogenic and thrombotic events, hence the development of stable and unstable coronary events.

Age, diabetes and history of CAD were also independently associated with future ischemic events in our study. It is not surprising, as they are some of the main CV risk factors.

Medio-ventricular fibrosis did not predict ischemic events. Mid-wall fibrosis was the predominant LGE pattern in our NIDCM patients. Gulati et al (5) showed that mid-wall fibrosis is associated with all-cause mortality, HF and arrhythmic endpoints in this population, but its impact on future ischemic events was never analyzed. A descriptive study of NIDCM patients found that there was no correlation between Gensini score and fibrosis (19), suggesting that mid-wall fibrosis in our cohort does not reflect non-obstructive CAD. Histology studies demonstrated that mid-wall LGE is associated with replacement fibrosis that follows myocyte death. Although the underlying mechanisms are not fully understood, inflammation and microvascular ischemia are thought to be the main factors causing myocyte death in this disease (24). In our study, we analyzed an ischemic outcome, more related to epicardial CAD, obstructive or not, than CMVD.

## **Clinical implications**

Coronary atherosclerotic burden, as well as LVEF and assessment of a precise diagnosis in DCM by combining CMR and ICA data is crucial to make a precise diagnosis and risk stratification in DCM.

Because of the prevalence of bystander CAD in NIDCM and the thrombogenic and pro-inflammatory state of HF patients, trials have been designed to study the effects of APT (20), low-dose anti-Xa treatment (21) and lipid-lowering therapy in NIDCM patients (22), but these therapies were not shown to improve outcome in the whole NIDCM population. More precise disease characterization, particularly coronary atherosclerosis burden, may improve medicine personalization and this treatment could benefit higher risk patients.

This was described with CTCA in other hands. Hwang et al and Hulten et al studied the effect of preventive therapy in general population with non-obstructive CAD. Aspirin is associated with lower all-cause mortality in higher risk patients (patients over 65 years old, with diabetes, high blood pressure, decreased renal function) (23) and statin therapy is associated with lower risk of all-cause mortality and ischemic events in the entire population of non-obstructive CAD (24, 25). In SCOT-Heart (26), the use of CTCA, with subsequent changes in treatment, resulted in a better survival from CV events in patients with stable angina, as compared to standard care strategy with stress testing. Survival curves started to diverge after 2 months, time for therapeutics to be effective. This proves that coronary atherosclerotic burden has an additive value, compared to ischemia alone, to guide therapeutics and prevent CV events. Hence, preventive therapy, may not improve prognosis in the whole NIDCM population (23, 24, 25), but could benefit to higher risk patients, such as

NIDCM with bystander obstructive (group 3, 4) and non-obstructive CAD with a higher Gensini score or CACS.

Also, bystander CAD in NIDCM is a cause of acute HF decompensation and progression of the cardiac disease (7). Up to 30% of cardiac explants for graft had bystander CAD (9). We demonstrated that coronary atherosclerotic burden predicts ischemic CV events, and these high risk patients could benefit from closer follow-up. Once NIDCM diagnosis is made, coronary arteries are not assessed in many cases, even after an acute HF episode, but our results prove that non-obstructive and obstructive CAD is a frequent comorbidity in NIDCM, and CAD should be assessed more often in this population.

### **Limitations**

This study was performed in a single center. Although it was an experienced center and many patients were referred from peripheral centers, it can trigger potential bias. However, patients' baseline characteristics were similar to other NIDCM registries (5, 27). It also permitted the use of standardized CMR and ICA protocols.

Its power was limited by a modest number of events. This bears a risk of overfitting in multivariable models.

Six patients died of CV cause and in sub-group analysis, Gensini score tended to be statistically significantly predictive for this event. Gensini score predicted in a statistically significant way future coronary artery revascularization events. PCI was performed in six patients at follow-up, three of them for new lesions, and the three others for progression of known coronary stenoses. All were programmed PCI, guided by stress tests such as FFR, SPECT and stress trans-thoracic echocardiography. But the diagnostic performances of such tests are not known in this specific population with reduced LVEF. Indeed, CMVD was not

quantified, even though it is frequent in this population and can over-diagnose ischemia. In fact, FFR might not be reliable in NIDCM, because it requires pharmacological hyperemia, which can be mistaken by CMVD. Also, CMD patients often have high venous pressure, and this parameter of FFR equation is not invasively assessed during procedure. As for myocardial SPECT, perfusion abnormalities are more likely to be induced by CMVD and thinner wall thickness, than ischemia caused by epicardial CAD (28).

Another limitation in our study is that we did not characterize coronary artery plaques with intravascular ultrasound (IVUS) or optical coherence tomography (OCT).

### **Conclusion**

This is the first study to our knowledge that investigated the prognostic value of coronary atherosclerotic burden in a cohort of NIDCM patients. Assessing this parameter improves risk-stratification for future ischemic events and could be used to help personalize preventive therapy by APT and lipid-lowering therapy in this population.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Marjorie CANU

**TITRE :**

IMPACT PRONOSTIC DE LA CHARGE ATHEROMATEUSE DANS LA  
CARDIOMYOPATHIE DILATEE NON ISCHEMIQUE. UNE SOUS-ETUDE DU 3C  
REGISTRY.

**CONCLUSION :**

Dans de nombreuses pathologies, l'athérosclérose un impact pronostic défavorable, mais celui-ci n'a pas été étudié dans la cardiomyopathie dilatée d'origine non-ischémique (CMD). Cette étude est la première à notre connaissance à montrer la valeur pronostique additive de la charge athéromateuse, calculée par le score de Gensini, sur les événements ischémiques dans les CMD.

139 patients avec une dégradation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 50% d'origine non ischémique ont été classés en fonction des résultats de l'IRM cardiaque et de la coronarographie en 3 sous-groupes : vraie CMD, CMD avec infarctus du myocarde (IDM) concomitant, CMD avec coronaropathie concomitante. L'étendue et la localisation de la fibrose en IRM, ainsi que le score de Gensini ont été évalués.

Parmi les 139 patients (âge médian 59.4± 14.7 ans, 74% d'hommes), 101 (73%) avaient une vraie CMD, 30 (22%) une CMD avec IDM concomitant et 8 (5%) une CMD avec coronaropathie concomitante.

Pendant une durée médiane de suivi de 34.2 ± 18 mois, 12 patients (8.6%) ont présenté le critère de jugement principal : 6 sont décédés de cause cardiovasculaire et 6 ont été revascularisés par angioplastie. Le score de Gensini était associé à plus d'évènements ischémiques, en analyse univariée et multivariée avec un hazard ratio= 1.08, intervalle de confiance à 95% (1.034-1.13) p= 0.001.

Les autres facteurs prédictifs d'évènements ischémiques ultérieurs étaient les antécédents de coronaropathie (p = 0.024), la FEVG (p=0.008), et l'âge (p<0.02), alors que la présence et l'étendue de la fibrose myocardique ne prédisaient pas le critère de jugement principal.



La charge athéromateuse, mesurée par le score de Gensini, est un facteur pronostic associé aux événements ischémiques dans la CMD. Sa quantification améliore la stratification du risque et pourrait aider à personnaliser le suivi les thérapeutiques dans cette population.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le : 12/03/19

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

**Pr. Gérald VANZETTO**

## References

- 1- McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz P, Rizkala A, Rouleau J, Shi V, Solomon S, Swedberg K, Zile M. Angiotensin-Neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 993-1004
- 2- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(2):210-8
- 3- Assomull RG, Shakespeare C, Kalra PR, Lloyd G, Gulati A, Strange J, Bradlow WM, Lyne J, Keegan J, Poole-Wilson P, Cowie MR, Pennell DJ, Prasad SK. Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology. *Circulation* 2011; 124(12):1351-60.
- 4- Halliday BP, Baksi A, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, Arzanauskaite M, Lota A, Tayal U, Vassiliou V, Gregson J, Alpendurada F, Frenneaux MP, Cook SA, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement. *JACC Cardiovascular Imaging* 2019; 12(8 Part 2):1645-55.
- 5- Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Shappard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with

non-ischemic dilated cardiomyopathy. The Journal of American Medical Association 2013; 309(9):895-908.

- 6- Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation. Journal of Cardiovascular Pharmacology 2010; 55(5):450-5
- 7- Bart BA, Shawk LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, O'Connor CM. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or non-ischemic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology 1997; 30(4):1002-8
- 8- Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Jimenez J, Martinez V, De Velasco JA. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. Journal of the American College of Cardiology 2005; 45(5):743-8.
- 9- Repetto A, Dal Bello B, Pasotti M, Agozzino M, Vigano M, Klersy C, Tavazzi L, Arbustini E. Coronary atherosclerosis in end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: an innocent bystander? European Heart Journal 2005; 26(15):1519-27.
- 10- White BM, Mehta R, Binkley PF, Leier CV. Latent development of occlusive coronary atherosclerosis as a cause of decompensation of non-ischemic dilated cardiomyopathy. Cardiology 2009; 112(1):69-73.
- 11- Hassan N, Escanyé JM, Juillière Y, Marie PY, David N, Olivier P, Ayalew A, Karcher G, Stolz JF, Bertrand A. 201TI SPECT abnormalities, documented at rest in dilated

cardiomyopathy, are related to a lower than normal myocardial thickness but not to an excess in myocardial wall stress. *Journal of Nuclear Medicine* 2002; 43(4):451-7.

12- Budoff M, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observation from a registry of 25,253 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(18):1860-70.

13- Leening MJ, Elias-Smale SE, Kavousi M, Felix JF, Deckers JW, Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Steyerberg EW, Stricker BH, Witteman JC. Coronary calcification and the risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study 2012. *JACC Cardiovascular Imaging* 2012; 5(9):874–880.

14- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Mararu D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voight JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *JASE* 2015; 28(1):1-39.

15- Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular resonance imaging (CMR), *Herz* 2007; 32(2):129-37

16- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 1983; 51(3):606.

- 17- Frankenstein L, Hees H, Taeger T, Froelich H, Dösch A, Cebola R, Zugck C, Katus HA. Clinical characteristics, morbidity, and prognostic value of concomitant coronary artery disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102(10):771-80
- 18- Cho I, Chang HJ, Hartaig B, Shin S, Sung JM, Lin FY, Achenbach S, Heo R, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chox BJ, Dunning AM, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Leipsic J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Cury RC, Feuchtner G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Min JK. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study. *European Heart Journal* 2015; 36(8):501-8.
- 19- Margerit L et al. Bystander infarction and coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy: prevalence and characterization. Not published yet.
- 20- Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A, Poole-Wilson PA. The warfarin/aspirin study in heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *American Heart Journal* 2004; 148(1): 157-64.
- 21- Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, Veldhuisen DJ, Greenberg B, COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in patients with Heart Failure, Sinus Rhythm and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(14).

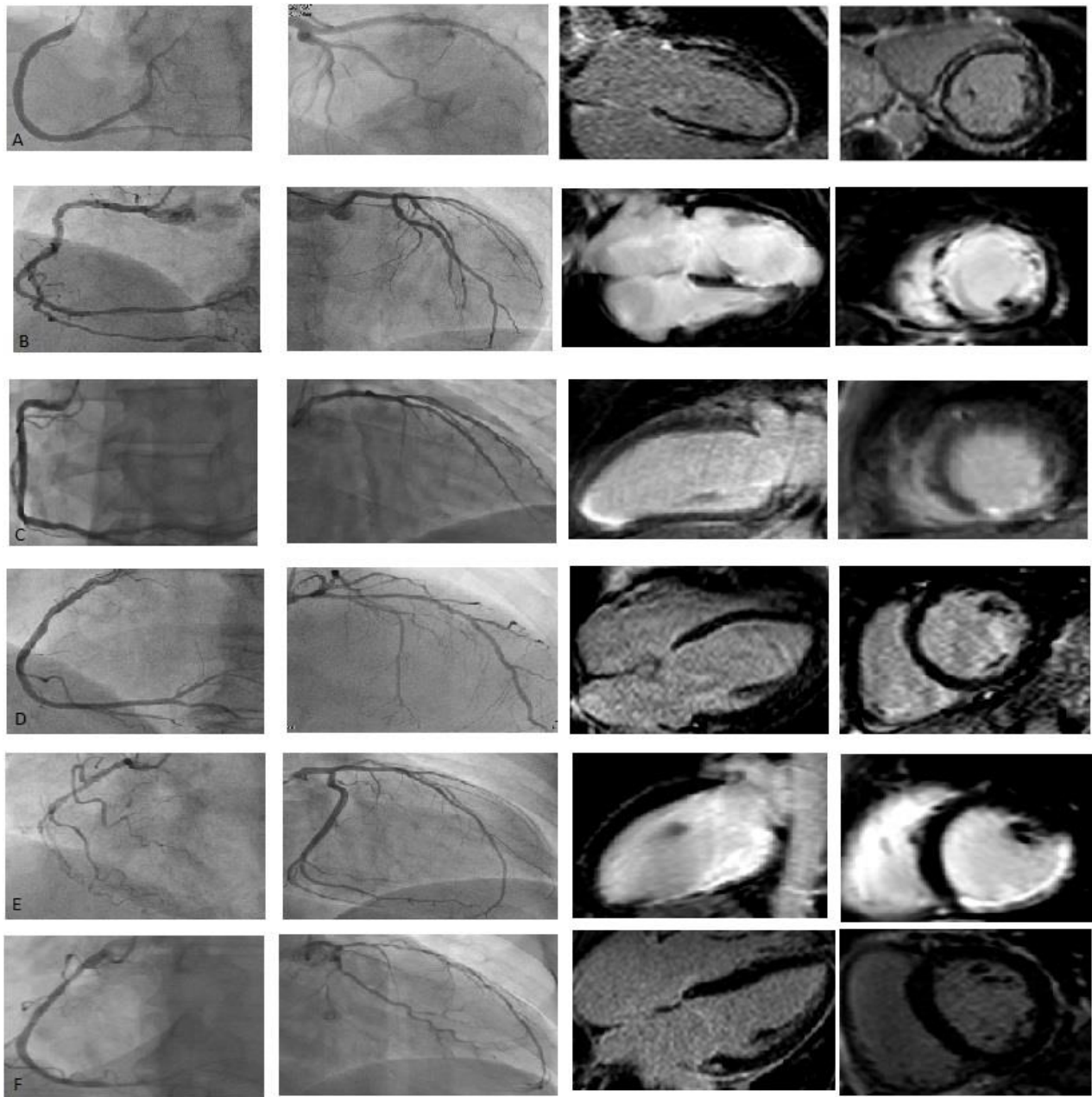
- 22- Goldberger JJ, Subacius H, Schaechter A, Howard A, Berger R, Shalaby A, Levine J, Kadish AH, DEFINITE Investigators. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(6) 1228-33.
- 23- Hwang IC, Jeon JY, Kim Y, Kim HM, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, Sohn DW, Sung J, Kim YJ. Association between aspirin therapy and clinical outcomes in patients with non-obstructive coronary artery disease: a cohort study. *Plos One* 2015; 10(6):e0129584.
- 24- Hwang IC, Jeon JY, Kim Y, Kim HM, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, Sohn DW, Sung J, Kim YJ. Statin therapy is associated with lower all-cause mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015; 239(2)335-42.
- 25- Hulten E, Bittencourt MS, Singh A, O'Leary D, Christman MP, Osmani W, Abbara S, Steigner ML, Truong QA, Nasir K, Rybicki FF, Klein J, Hainer J, Brady TJ, Hoffmann U, Ghoshhajra BB, Hachamovitch R, Di Carli MF, Blankstein R. Coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography is associated with intensification of preventive medical therapy and lower low-density lipoprotein cholesterol. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2014; 7(4): 629-38.
- 26- SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mils NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(10):924-33
- 27- Yi JE, Park J, Lee HJ, Shin DG, Kim Y, Kim M, Knon K, Pyun WB, Kim YJ, Joung B. Prognostic implications of late gadolinium enhancement at the right ventricular

insertion point in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a multicenter retrospective cohort study. PLoS One 2018; 13(11):e0208100.

28- Knaapen P, Boellaard R, Götte MJ, Dilkmans PA, van Campen LM, de Cock CC, Luurtsema G, Visser CA, Lammertsma AA, Visser FC. Perfusable tissue index as a potential marker of fibrosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Journal of Nuclear Medicine 2004; 45(8):1299-304.

29- Rampidis G, Benetos G, Benz D, Giannopoulos A, Bluechel R. A guide for Gensini score calculation. Atherosclerosis 2019; 287:181-3

**Figure and table legends:**



*Figure 1- Six sub-types etiologic diagnoses of DCM, as described previously, according to LGE-CMR and ICA data. A – Group 1, true dilated cardiomyopathy B- Group 2, true ischemic cardiomyopathy C- Group 3, NIDCM with bystander MI. D- Group 4, NIDCM with bystander CAD. E- Group 5, ischemic heart disease with no CAD. F- Group 6, ischemic heart disease with no ischemic LGE-CMR.*



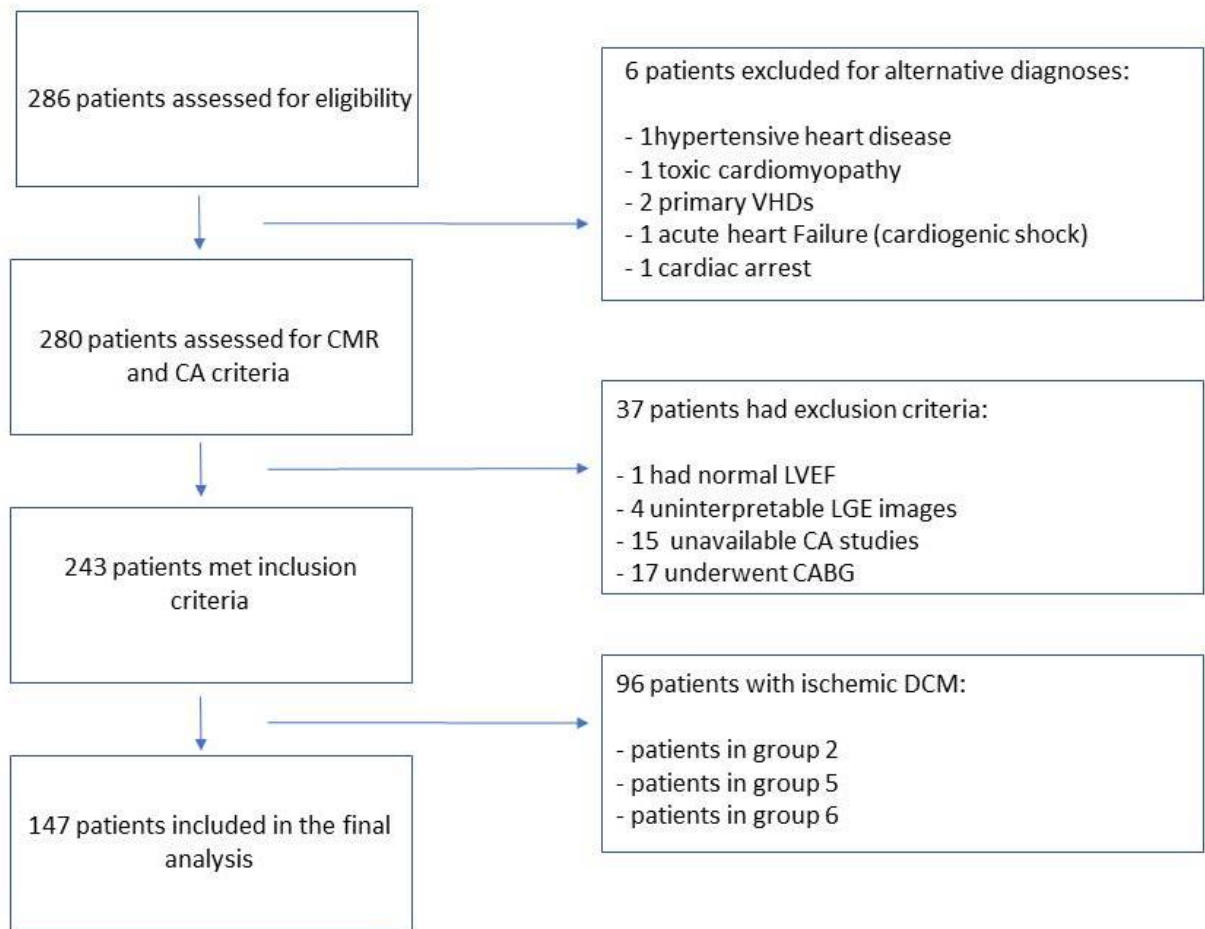


Figure 2- Flow chart detailing the study cohort

VHD: valvular heart disease; LVEF: left ventricular ejection fraction; CMR: cardiovascular magnetic resonance imaging; ICA: invasive coronary angiography; LGE: late gadolinium enhancement; CABG: coronary artery bypass grafting; CAD: coronary artery disease; MI: myocardial infarction; IDCM: ischemic dilated cardiomyopathy; NIDCM: non-ischemic dilated cardiomyopathy.

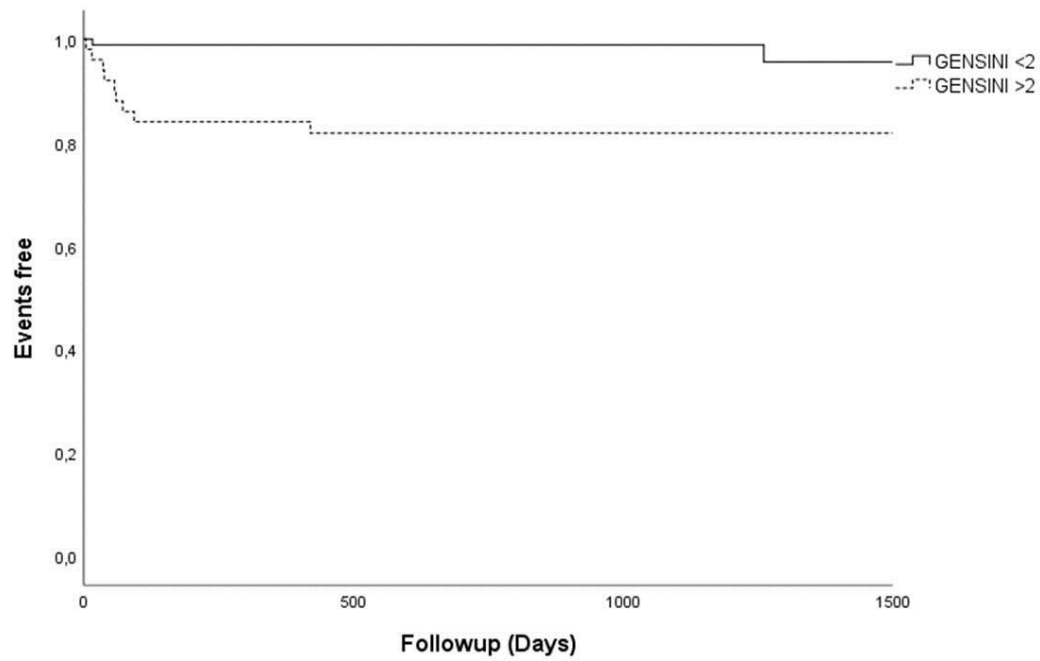


Figure 3- Kaplan-Meier event-free survival curve for the composite endpoint of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI) or coronary artery revascularization, stratified by Gensini score  $\leq 2$  or  $> 2$ , adjusted for baseline age, left ventricular ejection fraction (LVEF), history of coronary artery disease (CAD) and diabetes  $p=0.001$ . Median follow-up was  $34.2 \pm 18$  months.

	All patients (n=139) 100 %	MACE (n= 12) 9 %	No MACE (n= 127) 91 %	P-value*
Age (years)	59.4 (14.7)	70.0 (8.89)	58.4 (14.7)	0.008
Male (%)	103 (74)	10 (83)	93 (73)	0.4
BMI	26.25 (4.79)	27.0 (5.70)	26.1 (4.70)	0.5
Tobacco (%)	58 (42)	4 (33)	54 (44)	0.4
Alcohol abuse (%)	33 (24)	4 (33)	29 (23)	0.4
Diabetes mellitus (%)	30 (22)	6 (50)	24 (19)	0.02
Dyslipidemia (%)	43 (31)	7 (58)	36 (29)	0.0051
High blood pressure (%)	48 (35)	5 (41)	43 (34)	0.6
History of CAD (%)	7 (5)	3 (25)	4 (3)	0.01
Family history of CAD (%)	20 (14)	1 (8)	19 (15)	0.5
<b>CMR measurements</b>				
LVEF (%)	31.1(11.02)	24.1 (6.64)	31.7 (11.1)	0.02
LVEDVi (mL/m <sup>2</sup> )	123.5 (35.4)	139.1 (23.0)	120.0 (36.0)	0.1
LVESVi (mL/m <sup>2</sup> )	86.3 (34.6)	106.0 (22.4)	84.0 (35.1)	0.03
iLV mass (g/m <sup>2</sup> )	72.4 (20.6)	78.5 (19.5)	71.8 (20.7)	0.2
LA size (mL/m <sup>2</sup> )	72.9 (25.9)	2.73 (0.94)	2.34 (0.69)	0.3
Cardiac index (mL/mn/m <sup>2</sup> )	2.38 (0.72)	80.8 (24.9)	72.2 (25.6)	0.08
RVEF (%)	54.9(29.09)	32.8 (10.3)	42.9 (14.1)	0.004
RVESVi (mL/m <sup>2</sup> )	41.8 (14.3)	65.2 (28.1)	52.3 (28.9)	0.2
RVEDVi (mL/m <sup>2</sup> )	91.8 (32.2)	139.1 (23.0)	120.0 (36.0)	0.8
<b>LGE</b>				
Presence (%)	92 (66)	9 (75)	83 (65)	0.5
Extent (% of total LV mass)	7.4 (10.03)	9.63 (10.88)	7.19 (9.9)	0.4
<b>Pattern</b>				0.6
- Sub-endocardial (%)	21 (15)	3 (25)	18 (14)	
- Mid-wall (%)	59 (42)	5 (33)	54 (43)	
- Focal (%)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	
- Multiple (%)	12 (9)	2 (16)	10 (8)	
Gensini score	3.11 (6.9)	10.79 (11.5)	2.38 (5.01)	0.0001

Table 1- Baseline characteristics

Values are mean  $\pm$  standard deviation (SD) or n (%). \* unpaired Student t-test for continuous variables, chi<sup>2</sup> test for categorical variables.

BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; CMR: cardiovascular magnetic resonance imaging; iLV mass: indexed left ventricular mass; LA: left atrium; LGE: late gadolinium enhancement; LV: left ventricular; LVEDVi: left ventricular end-diastolic volume index; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESVi: left ventricular end-systolic volume index; RVEF: right ventricular ejection fraction; PCI = percutaneous coronary intervention.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p-value*	HR (95% CI)	p- value**
<b>Gensini score (per unit increase)</b>	1.064 (1.029-1.10)	0.0001	1.08 (1.034-1.13)	0.001
<b>Diabetes mellitus</b>	3.89 (1.25-12.12)	0.01	1.22 (0.26-5.63)	0.79
<b>History of CAD</b>	7.8 (2.09-29.09)	0.002	17.4 (1.3-42.5)	0.024
<b>Age</b>	1.08 (1.023-1.15)	0.006	1.09 (1.01-1.17)	0.02
<b>LVEF</b>	0.94 (0.89-0.99)	0.03	0.9 (0.83-0.97)	0.008

*Table 2- Cox proportional hazard analysis for the predictors of a composite clinical outcome in the total study population (n=139).*

*\* univariate Cox proportional hazard models, \*\* forward stepwise multivariate Cox model*

*Estimated adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) for primary outcome.*

*CAD: coronary artery disease; LVEF: left ventricular ejection fraction.*

	<b>All patients (n=139) 100 %</b>	<b>Gensini score ≤2 (n=89) 64%</b>	<b>Gensini score &gt;2 (n= 50) 36%</b>	<b>P-value*</b>
<b>Primary endpoint</b>	12 (8.6)	2 (2.2)	10 (20)	0.001
<b>CV death alone</b>	7 (5)	2 (2.2)	5 (10)	0.09
<b>Non-fatal MI alone</b>	1 (0.7)	0 (0)	1 (2)	NS
<b>Coronary artery revascularization by PCI alone</b>	6 (4.3)	0 (0)	6 (12)	0.002

*Table 3- Clinical outcomes during follow-up in all patients and stratified by their Gensini score.*

*\* log-rank test*

*CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention.*

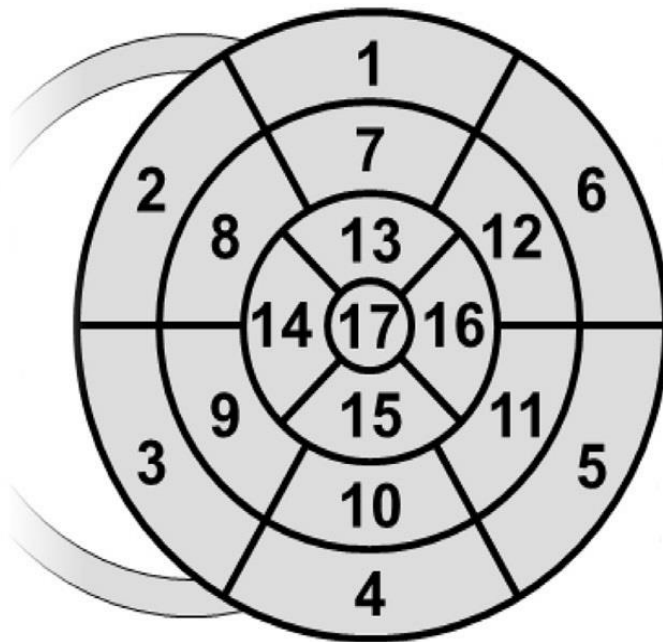
	Baseline LVEF (CMR)	Initial lesions (ICA)	MACE
<b>Patient 1</b>	26%	LAD3- PCI Dg1- PCI Dg2 Dg3 RCA1- 50%	PCI RCA1-70% (SPECT)
<b>Patient 2</b>	15%	LAD3-75% Distal Cx 30% 90% RCA2	PCI RCA2 (FFR 0.74)
<b>Patient 3</b>	25%	40% LAD2 40% RCA3	PCI LAD1 (FFR+)
<b>Patient 4</b>	22%	PCI RCA 2009	PCI LAD
<b>Patient 5</b>	35%	40% LAD1 50% ostium Cx 50% distal Cx 30% RCA2	PCI Cx,LAD (SPECT +)
<b>Patient 6</b>	25%	30% LAD1 60% LAD3 15% Mg1 50% RCA2	PCI: CTO Dg1 70% LAD3 Distal Cx
<b>Patient 7</b>	37%	10% LMCA 50% LAD2 10% RCA 2	SCD (VF)
<b>Patient 8</b>	18%	No CAD	Terminal HF
<b>Patient 9</b>	20%	Non obstructive CAD	SCD (VF)
<b>Patient 10</b>	13.5%	75%LAD3(PCI) 30% Cx3 75-90% RCA3 (PCI)	SCD (asystole)
<b>Patient 11</b>	24%	MI LAD (PCI)	Terminal HF
<b>Patient 12</b>	20%	Non obstructive CAD	SCD

*Table 4- Baseline LVEF and ICA data and description of events in patients with MACEs at follow-up*

*CMR: cardiovascular magnetic resonance imaging; ICA: invasive coronary angiography; LAD: left anterior descending artery; Dg: diagonal artery; PCI: percutaneous coronary intervention; RCA: right coronary artery; Cx: circumflex artery; CTO: chronic total occlusion; LVEF: left ventricular ejection fraction; Mg: left marginal artery; FFR: fractional flow reserve; SPECT: single photon emission computed tomography. LMCA: left main coronary artery; SCD: sudden cardiac death; VF: ventricular fibrillation; HF: heart failure.*

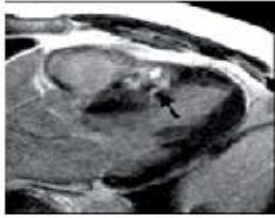
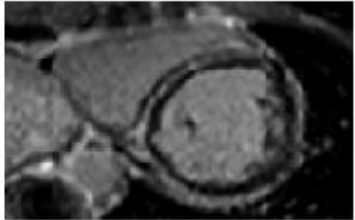
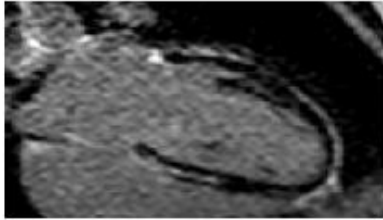
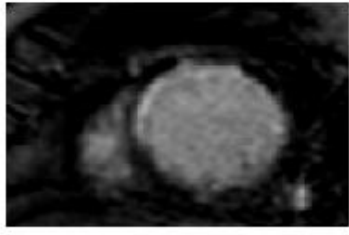
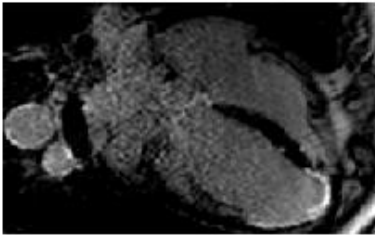
**Appendix**

I - Left ventricular segmentation, from lang R et al, Journal of American Society of Echocardiography, 2015.



1. basal anterior
2. basal anteroseptal
3. basal inferoseptal
4. basal inferior
5. basal inferolateral
6. basal anterolateral
7. mid anterior
8. mid anteroseptal
9. mid inferoseptal
10. mid inferior
11. mid inferolateral
12. mid anterolateral
13. apical anterior
14. apical septal
15. apical inferior
16. apical lateral
17. apex

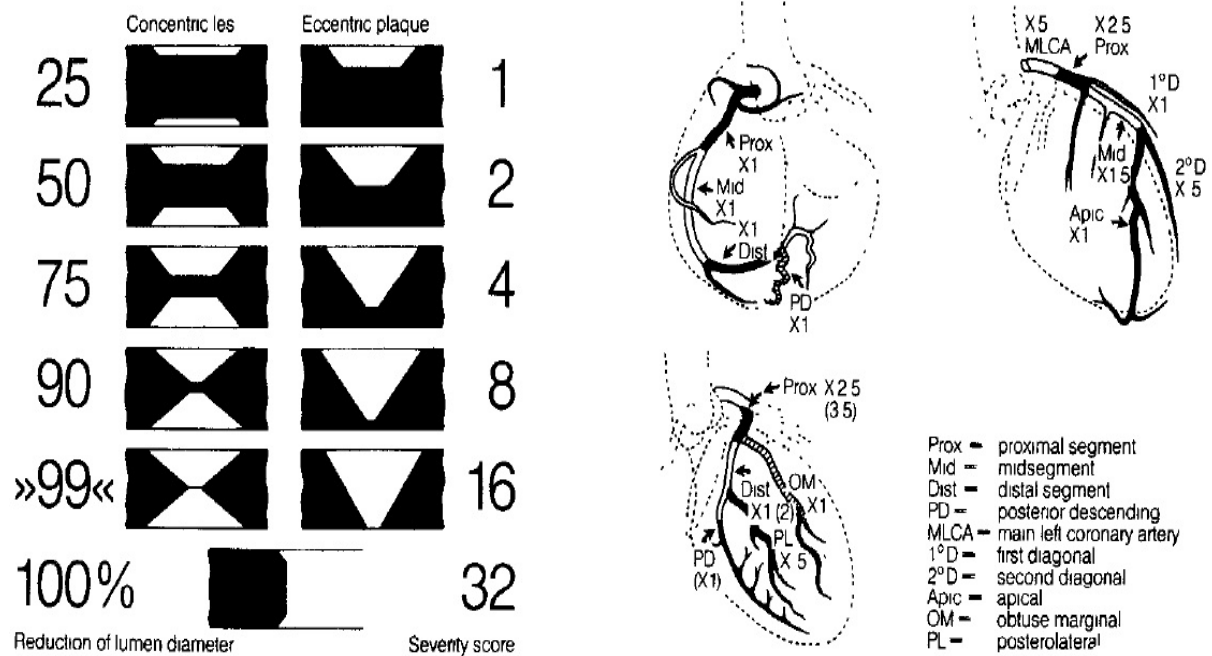
II- Determination of LGE pattern.



Legend: a- subendocardial or transmural ischemic pattern b- mid-wall LGE c- focal LGE.



### III- Gensini score



The left panel refers to percentage of reduction of lumen diameter, in concentric and eccentric plaques, corresponding to a severity score from 1 to 32. In the right panel, each coronary artery vessel and segment has a corresponding multiplying factor, depending on the significance of the supplied territory. Each coronary stenosis is evaluated with the severity score and corrected according to its location.

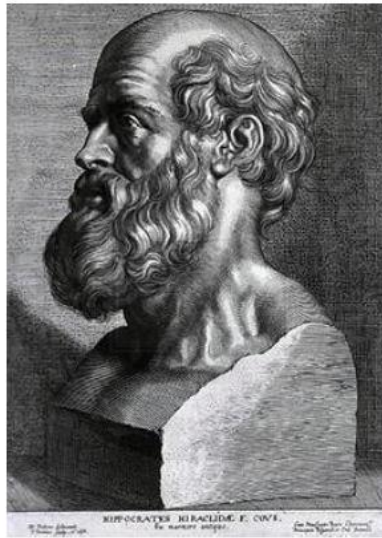
**STEP 1 Calculation of the severity score for each lesion  $\geq 25\%$  and adjustment for total occlusions or 99% obstructive lesions receiving collaterals**

Degree of stenosis (%)	Receiving collaterals	Adjustment for collaterals	Severity Score
1-25	-	0	1
26-50	-	0	2
51-75	-	0	4
76-90	-	0	8
91-99	no	0	16
99	yes	-8	8
100	no	0	32
100	yes, and normal source vessel	-16	32-16=16
100	yes, and 25% stenosis source vessel	-12	32-12=20
100	yes, and 50% stenosis source vessel	-8	32-8=24
100	yes, and 75% stenosis source vessel	-4	32-4=28
100	yes, and 90% stenosis source vessel	-2	32-2=30
100	yes, and 99% stenosis source vessel	-1	32-1=31

**STEP 2 A multiplying factor is applied to each lesion score based upon its location in the coronary tree**

Segment	Right Dominance	Left Dominance
RCA proximal	1	1
RCA mid	1	1
RCA distal	1	1
PDA	1	1
PLB	0.5	0.5
Left Main	5	5
LAD proximal	2.5	2.5
LAD mid	1.5	1.5
LAD apical	1	1
1 <sup>st</sup> Diagonal	1	1
2 <sup>nd</sup> Diagonal	0.5	0.5
LCx proximal	2.5	3.5

Step by step algorithm for Gensini score calculation, from Rampidis et al (29).



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## IMPACT PRONOSTIQUE DE LA CHARGE ATHEROMATEUSE DANS LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE NON-ISCHEMIQUE. UNE SOUS-ETUDE DU 3C REGISTRY.

### RÉSUMÉ :

**Introduction-** Dans de nombreuses pathologies, l'athérosclérose a un impact pronostic défavorable, mais celui-ci n'a pas été étudié dans la cardiomyopathie dilatée d'origine non-ischémique (CMD). Cette étude détermine la valeur pronostique de la charge athéromateuse, calculée par le score de Gensini, dans les CMD.

**Matériel et méthodes-** 139 patients avec une dégradation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 50% d'origine non ischémique ont été classés en fonction des résultats de l'IRM cardiaque et de la coronarographie en 3 sous-groupes : vraie CMD, CMD avec infarctus du myocarde (IDM) concomitant, CMD avec coronaropathie concomitante. L'étendue et la localisation de la fibrose en IRM, ainsi que le score de Gensini ont été évalués. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non-fatal et la revascularisation par angioplastie.

**Résultats-** Parmi les 139 patients (âge médian 59.4± 14.7 ans, 74% d'hommes), 101 (73%) avaient une vraie CMD, 30 (22%) une CMD avec IDM concomitant et 8 (5%) une CMD avec coronaropathie concomitante. Pendant une durée médiane de suivi de 34.2 ± 18 mois, 12 patients (8.6%) ont présenté le critère de jugement principal. Le score de Gensini était associé à plus d'évènements ischémiques, en analyse univariée et multivariée avec un hazard ratio= 1.08, intervalle de confiance à 95% (1.034-1.13) p= 0.001, ainsi que les antécédents de coronaropathie (p = 0.024) et l'âge (p<0.02), alors que la fibrose et la FEVG ne l'étaient pas.

**Discussion-** La charge athéromateuse, mesurée par le score de Gensini, est un facteur pronostique associé aux évènements ischémiques dans la CMD. Sa quantification améliore la stratification du risque et pourrait aider à personnaliser les thérapeutiques dans cette population.

**MOTS CLÉS :** Cardiomyopathie dilatée non-ischémique, charge athéromateuse, pronostic, coronaropathie

**FILIÈRE :** Médecine - DES cardiologie et maladies vasculaires

**SOUTENUE :** le 08 octobre 2019

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** [Données à caractère personnel]

**E-MAIL DE L'AUTEUR :** [Données à caractère personnel]