



**HAL**  
open science

# Le remodelage inverse ventriculaire gauche précoce et tardif dans la cardiomyopathie dilatée : prévalence, pronostic et facteur prédictif

Tatiana Hertzog

► **To cite this version:**

Tatiana Hertzog. Le remodelage inverse ventriculaire gauche précoce et tardif dans la cardiomyopathie dilatée : prévalence, pronostic et facteur prédictif. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03426194

**HAL Id: dumas-03426194**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426194>**

Submitted on 12 Nov 2021

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

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

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

N° 3107

Thèse pour l'obtention du **DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
Discipline : Cardiologie et Maladies vasculaires

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2021

Par Madame Tatiana HERTZOG

Née le 28 février 1993, à Fort-de-France (972)

**Le remodelage inverse ventriculaire gauche précoce et tardif dans la cardiomyopathie dilatée : prévalence, pronostic et facteurs prédictifs**

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur François PICARD

**Rapporteur de thèse :** Monsieur le Professeur Nathan MEWTON

**Composition du jury :**

Monsieur le Professeur Pierre DOMINGUES DOS SANTOS	Président
Monsieur le Professeur Pierre BORDACHAR	Juge
Madame le Professeur Patricia REANT	Juge
Monsieur le Docteur Vincent MAURIN	Juge
Monsieur le Docteur François PICARD	Directeur

# Remerciements

## **Au Professeur Pierre DOMINGUES DOS SANTOS, Président du Jury**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse. J'ai énormément apprécié pouvoir travailler avec vous, et j'ai beaucoup appris, tant sur le plan médical qu'humain. Je suis honorée de pouvoir rejoindre votre équipe. Je vous prie de croire à mon plus profond respect et à ma sincère reconnaissance.

## **Au Professeur Nathan MEWTON, Rapporteur**

Je suis honorée que vous ayez accepté d'être le rapporteur de cette thèse et je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Vous y avez apporté de précieux conseils et remarques constructives, recevez ici ma parfaite considération.

## **Au Docteur François PICARD, Directeur de thèse**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, tu as su me guider dans ce travail et me réorienter aux bons moments. Chacun de nos entretiens m'était précieux et je te remercie du temps que tu as su me donner, ainsi que de ta bienveillance. Je me souviens du moment où je t'avais fait part de mon attrait pour l'insuffisance cardiaque et de l'envie que j'avais de pouvoir travailler à tes côtés et te remercie encore pour la confiance que tu m'as accordé.

## **Au Professeur Pierre BORDACHAR, Juge**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger cette thèse. J'ai pu bénéficier de votre sens de la pédagogie depuis mes années d'externat jusqu'au passage dans votre service et vous en suis extrêmement reconnaissante. Vous représentez un symbole de notre formation et je suis honorée de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury.

## **Au Professeur Patricia REANT, Juge**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse et je vous en remercie. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

## **Au Docteur Vincent MAURIN, Juge**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Apprendre à tes côtés est un réel plaisir, tes compétences (dans le domaine médical et non pas du surf malheureusement...) et ta bonne humeur permanente sont un exemple. Un grand merci pour ce semestre passé à Saint Augustin.

**À ma maman.**

**À mon papa**, sans qui je ne serai pas la personne que je suis aujourd'hui. Je te remercie pour tout l'amour que tu peux me donner et pour ta présence sans faille à chaque instant important de ma vie.

**À Adrien**, mon amour, chaque jour je mesure un peu plus la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Merci pour ton soutien au quotidien, il est si bon de partager ma vie avec toi et je souhaite que cela ne s'arrête jamais.

**À mes amis**, merci à Morgane sans qui rien n'aurait été pareil, il est rare de trouver une personne comme toi et je mesure la chance que j'ai eu de partager toutes ces années avec toi, je te souhaite tout le bonheur que tu mérites dans ton nouveau pays Niçois (même si j'aurai préféré te garder près de moi!). Merci à Élodie de nous avoir rapidement rejoint et pour le partage de tous ces bons moments, je suis si heureuse de te voir rayonner un peu plus chaque jour et bientôt sous le soleil de Tahiti ! Merci à Ebrouh (ou Dru?), pour tous nos fous rires que je ne peux plus compter et surtout merci d'avoir toujours été là quand il le fallait. Merci à Marjo(-rie des grands soirs), un véritable bonheur que l'internat nous ait réunis et nous ait permis de partager de si bons moments. Merci à Agathe, Pierrick, Xavier, Clément, Alex, Camille, Sarah, Léa, Aymeric et tous les autres... pour votre amitié qui m'est si précieuse.

**À la meilleure des promotions**, merci à Sami pour ce binôme incroyable, peu de mots peuvent résumer toutes tes qualités et sache que j'ai adoré partager tous ces stages avec toi. Merci à Camillette pour tous ces bons moments, sans qui l'internat n'aurait pas été le même. Merci à BenjiBenj pour ta gentillesse et ton humour, travailler avec toi est un réel plaisir. Merci également à Nacim et Aizane qui complètent parfaitement notre belle promotion !

**À tous mes co-internes**, avec qui j'ai eu la chance de partager mes stages et qui ont rendu ces années d'internat plus belles. J'ai été gâtée d'avoir de si bonnes teams en permanence. En particulier merci à Théo, Loubna, le Sham, Renaud, Begot, Paulo, Martin's, Bastos, BenjiBouy et Erwann. Merci également à Charlotte pour toutes ces bonnes soirées partagées.

**Merci à tous les chefs de HL**, aux docteurs Murielle Han-Yee-Yu, Grégoire De Saint Trivier, Maxime Faure, Marie Hebert, Matthieu Michaud, Thomas Baudinet, Khaled Luttoo, Hugo Marchand, Samuel Buliard, Rémi Chauvel, Nicolas Welte et Romain Tixier.

**Merci à l'équipe de la réanimation de Bayonne**, les docteurs Jérôme Pillot, William Marie, Emmanuel Muller, Sebastian Pease, Kévin Quesnel, Alexandre Gros, Camille Vinclair, Adrien Renoulleau et le docteur Sert-un-Caleçon !

**Merci à l'équipe de Saint-Augustin**, pour votre accueil et votre gentillesse, aux docteurs Eric Abergel, Christophe Chauvel, Emmanuel Bogino, Marc Simon, Clément Venner et Maria Jimenez.

**Merci à toutes les équipes paramédicales** sans qui aucun stage n'aurait été pareil.

Et pour finir, à **Guillaume Bonnet**, grâce à qui le travail statistique de cette thèse a pu aboutir. Je te remercie énormément pour ton aide et ta disponibilité, dans cette thèse mais aussi depuis le début des années d'externat, en passant par le congrès de l'ESC il y a 3 ans déjà.

## Table des matières

Abréviations.....	6
Article.....	7
Introduction.....	7
Matériel et Méthodes.....	11
Population étudiée.....	11
Modalités de suivi et recueil des données.....	11
Classification des cardiomyopathies.....	12
Critères de jugement.....	12
Analyse statistique.....	13
Résultats.....	14
Caractéristiques de la population.....	14
Étiologies des cardiomyopathies dilatées.....	17
Prévalence et pronostic du remodelage inverse ventriculaire gauche.....	18
Thérapeutiques des patients.....	20
Facteurs prédictifs de remodelage inverse ventriculaire gauche.....	23
Le remodelage inverse ventriculaire gauche précoce versus tardif.....	24
Discussion.....	28
Conclusion.....	36
Bibliographie.....	37

# Abréviations

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2

ARM : Antagoniste du Récepteur aux Minéralo-corticoïdes

BBG : Bloc de Branche Gauche

BNP : Brain Natriuretic Peptid

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMD : Cardiomyopathie Dilatée

CRT : Cardiac Resynchronisation Therapy

DAI : Défibrillateur automatique implantable

DTDVG : Diamètre Télé-Diastolique Ventriculaire Gauche

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Échocardiographie Trans-Thoracique

FEVD : Fraction d'Éjection Ventriculaire Droite

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IM : Insuffisance Mitrale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NCVG : Non Compaction Ventriculaire Gauche

PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

UTIC : Unité de Traitement de l'Insuffisance Cardiaque

# Article

## Introduction

L'insuffisance cardiaque est définie selon l'European Society of Cardiology (ESC) (1) comme un syndrome regroupant symptômes et signes cliniques causés par une anomalie structurelle ou fonctionnelle cardiaque, engendrant l'impossibilité de maintenir un débit cardiaque normal sans élévation des pressions au repos ou à l'effort.

Il s'agit d'un véritable problème de santé publique avec une prévalence dans les pays développés estimée à 2,2 % et jusqu'à 8 à 10 % chez les patients âgés de plus de 75 ans (2). Malgré un taux d'incidence stable (voir en diminution chez la femme) sur les dernières décennies (3), la prévalence ne cesse d'augmenter du fait de l'amélioration de la prise en charge et du vieillissement de la population. Le pronostic reste sévère avec un taux de mortalité standardisé estimé en Europe à 32,6 pour 100 000 habitants (4).

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par une atteinte du muscle cardiaque entraînant une dilatation ventriculaire gauche, ou bi-ventriculaire, associée à une dysfonction systolique et ce en l'absence de conditions de charges anormales (valvulopathie, hypertension artérielle sévère ou cardiopathie congénitale) ou d'une maladie coronarienne qui suffirait à expliquer la dysfonction myocardique (5).

La cardiomyopathie dilatée est la 1<sup>ère</sup> cause d'insuffisance cardiaque chez l'adulte jeune et chez l'enfant (6) et reste actuellement toujours la 1<sup>ère</sup> cause de transplantation cardiaque, représentant un coût considérable pour la santé (7,8).

Sa prévalence est estimée à 40 cas pour 100 000 habitants et son incidence à 7 cas pour 100 000 habitants (9). En comparaison à l'Europe de l'ouest, sa prévalence est plus importante dans les pays d'Afrique et d'Amérique Latine alors qu'elle est divisée de moitié au Japon (10).

Dans une majorité des cas, il n'est pas retrouvé d'étiologie et la cardiomyopathie dilatée est dite primitive, en comparaison aux causes secondaires ou acquises (11).

Une histoire familiale est retrouvée dans 25 à 30 % des cas de cardiomyopathie dilatée primitive, et ce d'autant plus que le dépistage systématique des apparentés au 1<sup>er</sup> degré est réalisé (12). Plus de 50 gènes ont été identifiés comme associés à la CMD héréditaire et vont principalement coder pour

les protéines cardiaques du sarcomère (40 à 50%) et du cytosquelette. La transmission est majoritairement autosomique dominante (pour plus de 60% des cas) (13). L'avènement du séquençage à haut débit a fait croître de façon considérable la proportion de cardiomyopathies familiales avec mutation génétique identifiée, passant de 15 % précédemment à 50 % voir 70 % (14).

Les causes secondaires sont principalement représentées par les toxiques telles que la consommation excessive d'alcool et l'exposition dose-dépendante aux anthracyclines, les causes inflammatoires avec en première ligne les myocardites, mais encore les troubles du rythme ou de la conduction et la cardiopathie du péri-partum (11). Le développement d'une cardiomyopathie dilatée est cependant le plus souvent lié à la combinaison d'une susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux pouvant rendre difficile sa classification (15).

Le remodelage cardiaque peut être défini comme un ensemble de modifications génomiques, moléculaires et cellulaires en réponse à une perturbation des conditions de charge et à une augmentation de la contrainte mécanique pariétale. Ce phénomène est médié par l'activation de systèmes neuro-hormonaux et de facteurs autocrines et paracrines, notamment cytokiniques (16). À l'échelle anatomique, il se traduit par une augmentation des volumes ventriculaires et au passage de la forme elliptique normale à une forme plus sphérique du ventricule gauche, à l'échelle cellulaire il se caractérise par des processus d'hypertrophie myocytaire, d'apoptose et de modification de la matrice extra cellulaire avec prolifération de myofibroblastes (17), le tout menant à une augmentation de la rigidité et à une diminution de la contractilité myocardique. Des altérations se produisent également à l'échelle moléculaire avec une altération de l'homéostasie calcique, de la signalisation bêta-adrénergique et du métabolisme énergétique ainsi qu'à l'échelle du génome où l'on constate notamment une ré-expression du programme génétique fœtal (18).

S'il s'agit initialement d'un processus adaptatif sur le court terme visant principalement à maintenir un débit cardiaque adéquat, il va rapidement altérer les performances myocardiques et devenir mal-adaptatif (19). Il s'inscrit dans l'histoire naturelle de toute cardiopathie et conduit à terme au stade d'insuffisance cardiaque avancée. Le pronostic des patients a toutefois été grandement amélioré par l'arrivée ces dernières décennies de thérapeutiques ciblant différents systèmes neuro-hormonaux impliqués dans le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque, et cela principalement grâce à l'enrayement du remodelage délétère voire à l'obtention d'un phénomène inverse.

Le remodelage inverse ventriculaire gauche est ainsi défini par une réduction du volume ventriculaire gauche associée à une amélioration de sa fonction contractile, sous traitement médical,

qu'il soit pharmacologique ou autre. Il est fortement associé au pronostic du patient (20,21) et son évaluation précoce lors de la mise en place d'un traitement médical a l'avantage d'être corrélé à la réduction des évènements cardio-vasculaires graves sur le plus long terme (22).

Les phénomènes de remodelage ventriculaire et de remodelage inverse ont initialement été décrits dans la cardiopathie ischémique dont le post-infarctus en est un modèle. En effet, l'apparition d'une zone infarctée va perturber subitement les conditions de charge et entraîner un remodelage de l'ensemble du myocarde ventriculaire gauche (23). Dans la littérature, on constate un taux de remodelage inverse ventriculaire gauche plus important dans la cardiomyopathie dilatée que dans la cardiopathie ischémique, possiblement limité par la persistance de myocarde ischémique ou de zone cicatricielle importante, en faisant donc deux populations différentes de patients (24).

L'obtention d'un remodelage inverse ventriculaire gauche dans la cardiomyopathie dilatée sous traitement médical optimal est d'environ 40 % dans la littérature, avec des chiffres pouvant varier significativement selon les études et la définition du remodelage inverse utilisée, *Tableau 1*.

La seule intervention efficacement prouvée est donc l'application des recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (25). Au début des années 90, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêta-bloquants sont les premières classes thérapeutiques à montrer un réel effet sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque et à permettre l'observation du remodelage inverse (26–29). Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) et du récepteur aux minéralo-corticoïdes (ARM) ont par la suite rejoint l'arsenal thérapeutique (30,31). Plus récemment, le Sacubitril-Valsartan, associant un inhibiteur de la néprilysine et un ARA2, a montré un effet bénéfique encore plus marqué sur le remodelage inverse et le pronostic des patients (32).

En dehors des médicaments, la resynchronisation cardiaque (CRT) chez des patients sélectionnés, peut également être pourvoyeuse de remodelage inverse et ce de façon parfois spectaculaire lorsque le patient y est (super-)répondeur (33,34).

Cependant, un certain nombre de patients ne répondront pas suffisamment aux différents traitements et leur identification précoce est un enjeu majeur afin de réaliser un suivi plus intensif et de ne pas manquer le moment de la transplantation cardiaque ou de l'implantation d'une assistance cardiaque. Au contraire, la mise en évidence de facteurs favorables au remodelage inverse permettrait de se donner plus de temps avant de mettre en place des mesures invasives devenant parfois non nécessaires à terme, telle que l'implantation d'un défibrillateur automatique (DAI).

L'objectif de notre étude monocentrique rétrospective était d'évaluer la prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche des cardiomyopathies dilatées, primitives et secondaires, en comparant

la survenue précoce et tardive de celui-ci chez des patients incidents récemment diagnostiqués, et de rechercher la présence de facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise réponse thérapeutique.

*Tableau 1: Principales études évaluant le remodelage inverse ventriculaire gauche dans la cardiomyopathie dilatée.*

<b>Premier auteur, année</b>	<b>Population</b>	<b>Définition du remodelage inverse</b>	<b>% remodelage inverse</b>
Marco Merlo, 2011 (21)	242 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG ou sa normalisation $\geq 50$ % et réduction $\geq 10$ % du DTDVG ou sa normalisation $\leq 33\text{mm/m}^2$ à 24 mois	37 %
DM McNamara, 2011 (35)	373 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG à 6 mois	70 %
Milos Kubanek, 2013 (36)	44 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG ou obtention d'une FEVG $>35$ % et réduction $\geq 10$ % du DTDVG à 12 mois	45 %
Yoshihisa Matsumura, 2013 (37)	19 patients	Obtention d'une FEVG $\geq 25$ % et réduction du DTDVG $\leq 55\text{mm}$ à 12 mois	37 %
Pier Giorgio Masci, 2013 (38)	112 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG et réduction $\geq 10$ % du DTDVG à 24 mois	38 %
Yuki Ikeda, 2015 (39)	207 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG et réduction $\geq 10$ % du DTDVG à 24 mois	40 %
Sandra Amorim, 2016 (40)	113 patients	Amélioration $>10$ % de la FEVG et réduction du DTDVG à 24 mois	35 %
Marco Merlo, 2018 (41)	80 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG ou sa normalisation $\geq 50$ % et réduction $\geq 10$ % du DTDVG ou sa normalisation $\leq 33\text{mm/m}^2$ à 20 mois	54 %
Sorel Goland, 2018 (42)	37 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG	38 %
Yuanwei Xu, 2020 (43)	157 patients	Amélioration $>10$ % de la FEVG ou obtention d'une FEVG $\geq 35$ % et réduction $>10$ % du DTDVG à 13 mois	31 %
Yuki Kimura, 2021 (44)	131 patients	Amélioration $\geq 10$ % de la FEVG ou obtention d'une FEVG $> 35$ % et réduction de 10 % du DTDVG à 12 mois	34 %

## Matériel et Méthodes

### Population étudiée

Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux et avons analysé de façon consécutive tous les patients référés à l'Unité de Traitement de l'Insuffisance cardiaque (UTIC) entre le 01/01/2011 et le 31/01/2020 avec un diagnostic récent ( $\leq 12$  mois) de cardiomyopathie dilatée à FEVG altérée  $\leq 40$  %. Les patients présentant une coronaropathie significative, une hypertension artérielle sévère, une valvulopathie primaire ou une cardiopathie congénitale ont été exclus. Les patients n'ayant pas complété un suivi au sein de l'UTIC au 6ème et 12ème mois après la prise en charge initiale ont également été exclus.

Afin d'obtenir une exhaustivité de la cohorte nous avons croisé les différentes bases de données de l'UTIC ainsi que celles du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

### Modalités de suivi et recueil des données

Les données du bilan initial ont été étudiées grâce au dossier médical informatisé des patients et ont été recueillis des paramètres cliniques, biologiques, électrocardiographiques, échocardiographiques et les données relatives à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque lorsqu'elle avait été réalisée.

Concernant les paramètres biologiques, les taux de créatinine et de *Brain Natriuretic Peptid* (BNP) ont été recueillis à la sortie de l'hospitalisation et donc après compensation hémodynamique et volémique.

Les électrocardiogrammes étaient relus s'ils étaient informatisés, leur description dans le dossier médical était utilisée dans le cas inverse.

Les échocardiographies trans-thoraciques (ETT) ont toutes été réalisées au laboratoire d'échographies cardio-vasculaires du CHU de Bordeaux, selon les recommandations en vigueur (45,46). La FEVG était estimée par la méthode du Simpson Biplan ou de façon visuelle quand cette dernière n'était pas disponible. Le DTDVG était mesuré sur l'incidence para-sternale grand axe. L'insuffisance mitrale (IM) était quantifiée selon son grade I, II, III ou IV et était ensuite dichotomisée en significative (grade III et IV) et non significative (I, II ou absence de fuite).

Les données relatives aux IRM cardiaques concernaient les fonctions et volumes ventriculaires gauches et droits ainsi que la présence ou l'absence de rehaussement tardif.

L'étude de la fonction ventriculaire droite couplait les données d'échocardiographie et d'IRM, avec l'utilisation du gold standard, la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) en IRM, si disponible et à défaut l'analyse de la fonction longitudinale en ETT. La dysfonction ventriculaire droite était ainsi définie par une FEVD <46 % en IRM ou une onde S' en doppler tissulaire à l'anneau tricuspide <10cm/s (47,48).

Les mêmes paramètres ont été secondairement recueillis à 6 et 12 mois.

Les patients ont tous bénéficié d'une prise en charge homogène au sein de l'UTIC avec l'application des recommandations en vigueur au moment de l'étude concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, médicamenteux ou non (25). L'implantation d'une resynchronisation cardiaque était notamment discutée chez les patients symptomatiques ayant un bloc de branche gauche (BBG)  $\geq$  130ms et une FEVG  $\leq$  35 %, malgré au moins 3 mois de traitement pharmacologique optimal.

Les données de thérapeutique ont été recueillies au moment de l'inclusion, à 3 mois et après 6 mois. La fin du suivi correspond au 01/04/2021, à la date de décès, de transplantation cardiaque ou d'implantation d'une assistance cardiaque de longue durée.

## **Classification des cardiomyopathies**

L'étiologie de chaque cardiomyopathie dilatée a été définie rétrospectivement après étude de l'ensemble du dossier médical, et selon les définitions et classifications émises par l'European Society of Cardiology (5,11). Pour les patients chez qui il y avait plusieurs causes potentielles de CMD, seule l'étiologie la plus probable était retenue.

Les patients ont donc été classés dans l'une des catégories suivantes selon la cause retrouvée : cardiomyopathies idiopathiques, cardiomyopathies familiales avec un sous-groupe génétique si une mutation était retrouvée, non-compaction ventriculaire gauche, cardiomyopathies éthyliques, cardiomyopathies rythmiques, cardiomyopathies liées aux anthracyclines, cardiomyopathies induites par un bloc de branche gauche (BBG), cardiomyopathies inflammatoires avec en-sous groupes les myocardites, les sarcoïdoses et les connectivites et enfin les cardiomyopathies du post-partum et les autres, si non incluses dans les groupes précédents.

## **Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois, défini par une amélioration de la FEVG d'au moins 10 points (soit  $\geq$  10%) ou sa

normalisation ( $\geq 50\%$ ) associée à une réduction du diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche (DTDVG) d'au moins 10 % ou sa normalisation ( $<33\text{mm/m}^2$ ), définition la plus communément admise dans la littérature. Chez les patients obèses (IMC  $>30$ ), la valeur absolue de 58mm de DTDVG chez l'homme et 52mm chez la femme ont été utilisées pour définir sa normalisation (45). Le remodelage inverse était également évalué à 6 mois, permettant de différencier son caractère précoce ou tardif.

## **Analyse statistique**

Les données qualitatives ont été exprimées sous forme de chiffres et de pourcentages (%) et les données continues sous forme de moyennes ( $\pm$  écarts types) ou médiane (avec intervalles interquartiles IQR) selon la répartition de la variable. Les comparaisons entre les groupes ont été testées par le test du Chi-2 (ou le test exact de Fisher lorsqu'il était approprié) pour les variables catégorielles et par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney-Wilcoxon, selon le cas, pour les variables continues.

Afin d'évaluer les facteurs prédictifs de remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois, ont été inclus dans une analyse de régression logistique univariée les caractéristiques initiales jugées cliniquement pertinentes de notre population. Dans l'analyse de régression logistique multivariée, ont été étudiés les paramètres ayant un  $p < 0,10$  à partir de l'analyse univariée.

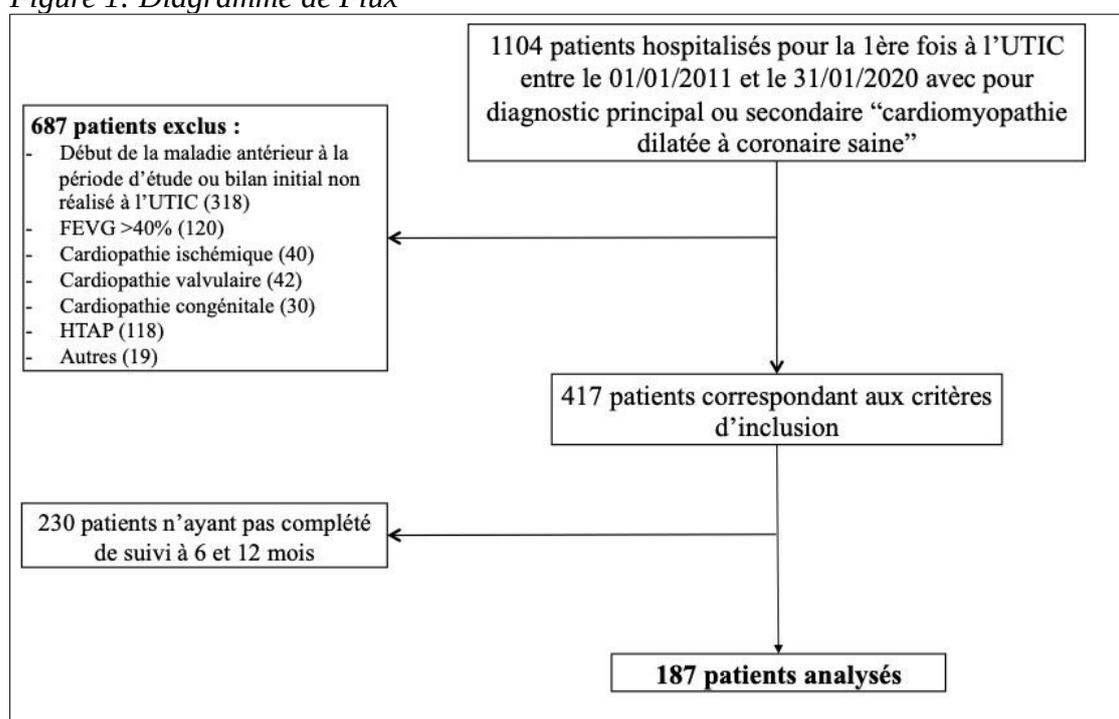
Les courbes de survie sans évènement ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison entre les courbes a été analysée par le test du log-rank.

Une valeur p bilatérale  $<0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel R, version 3.6.3 (R Project for Statistical Computing).

## Résultats

Sur un nombre de 1104 patients screenés sur la période du 01/01/2011 au 31/01/2020, 417 patients correspondaient aux critères d'inclusion mais 230 n'avaient finalement pas bénéficié d'un suivi complet à l'UTIC. Le remodelage inverse ventriculaire gauche à 6 et 12 mois a donc pu être analysé chez 187 patients avec un diagnostic récent de cardiomyopathie dilatée et le suivi moyen était de  $41 \pm 28$  mois, *Figure 1*.

Figure 1: Diagramme de Flux



## Caractéristiques de la population

La moyenne d'âge était de  $50 \pm 14$  ans, 120 patients (64%) étaient des hommes et 163 patients (87%) avaient une évolution de la maladie inférieure à 3 mois. 25 (13%) étaient diabétiques, 27 (14%) souffraient d'hypertension artérielle, 18 (10%) étaient insuffisants rénaux chroniques (définis par une clairance de la créatinine  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) et 79 (42%) étaient tabagiques actifs ou sevrés depuis moins de 3 ans. 122 patients (65%) étaient en stade NYHA III-IV lors de l'évaluation initiale et le taux médian de BNP était de  $300\text{pg}/\text{mL}$  (IQR  $177\text{-}625\text{pg}/\text{mL}$ ). L'électrocardiogramme

montrait un bloc de branche gauche pour un peu plus d'un quart des patients (50, 27%) et 33 patients (18%) avaient un antécédent de fibrillation auriculaire.

Les échocardiographies à l'inclusion montraient une altération sévère de la FEVG avec une moyenne de  $25 \pm 7\%$  et une dilatation modérée du ventricule gauche avec un diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche indexé (DTDVGi) de  $35 \pm 5\text{mm/m}^2$ , 27 patients (14%) étaient porteurs d'une insuffisance mitrale de grade III ou IV et 113 (62%) avaient une dysfonction ventriculaire droite.

146 patients (78%) avaient bénéficié d'une IRM cardiaque lors du bilan initial avec une FEVG moyenne de  $24 \pm 9\%$ , un volume télé-diastolique ventriculaire gauche indexé (VTDVGi) de  $153 \pm 47\text{mL/m}^2$ , une FEVD de  $35 \pm 15\%$  et 75 patients (52%) présentaient des plages de rehaussement tardif.

Dans le tableau suivant, *Tableau 2*, les caractéristiques des patients ont été présentées selon la survenue (RI+) ou non (RI-) d'un remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois.

Tableau 2: Caractéristiques principales à l'inclusion de la population étudiée.

Variables	Tous (n=187)	RI- (n=51)	RI+ (n=136)	p
Âge, années	50 ± 14	51 ± 15	50 ± 14	0,838
Diagnostic ≤ 3 mois, n (%)	163 (87)	38 (75)	125 (92)	<b>0,002</b>
Homme, n (%)	120 (64)	35 (69)	85 (63)	0,544
Indice de masse corporelle, kg/m <sup>2</sup>	25 ± 6	25 ± 6	25 ± 6	0,703
Tabac, n (%)	79 (42)	17 (33)	62 (46)	0,179
HTA, n (%)	27 (14)	11 (22)	16 (12)	0,143
Diabète, n (%)	25 (13)	10 (20)	15 (11)	0,196
BPCO, n (%)	8 (4)	3 (6)	5 (4)	0,686
Insuffisance rénale chronique, n (%)	18 (10)	8 (16)	10 (7)	0,099
Fibrillation auriculaire, n (%)	33 (18)	5 (10)	28 (21)	0,132
Durée des QRS, ms	109 ± 32	112 ± 30	108 ± 33	0,357
BBG, n (%)	50 (27)	18 (36)	32 (24)	0,137
Fréquence cardiaque, bpm	81 ± 19	78 ± 21	82 ± 18	0,278
Tension artérielle systolique, mmHg	112 ± 18	113 ± 18	112 ± 19	0,741
NYHA III-VI, n (%)	122 (65)	30 (59)	92 (68)	0,339
BNP, pg/mL	300 (177-625)	374 (178-848)	297 (169-553)	<b>0,040</b>
Hémoglobine, g/dL	14.3 ± 1,8	13.7 ± 1,8	14.5 ± 1.8	<b>0,013</b>
<b>Échocardiographie (n=187)</b>				
FEVG, %	25 ± 7	26 ± 8	25 ± 7	0,524
FEVG ≤ 25 %, n (%)	107 (57)	26 (51)	81 (60)	0,373
DTDVGi, mm/m <sup>2</sup>	35 ± 5	35 ± 5	35 ± 5	0,731
VTDVGi, mL/m <sup>2</sup>	105 ± 35	111 ± 37	103 ± 34	0,183
Insuffisance mitrale ≥ grade III, n (%)	27 (14)	10 (20)	17 (13)	0,318
S'VD, cm/s	9,8 ± 2	9,3 ± 2	9,9 ± 2	0,101
Dysfonction ventriculaire droite, n (%)	113 (62)	32 (64)	81 (62)	0,922
PAPS, mmHg	36 ± 12	40 ± 14	35 ± 10	0,057
<b>IRM (n=146)</b>				
FEVG, %	24 ± 9	21 ± 8	24 ± 9	0,053
VTDVGi, mL/m <sup>2</sup>	153 ± 47	170 ± 54	148 ± 43	0,037
FEVD, %	35 ± 15	32 ± 17	36 ± 14	0,401
Rehaussement tardif, n (%)	75 (52)	20 (57)	55 (50)	0,588

BBG : Bloc de branche gauche, BNP : Brain Natriuretic Peptid, BPCO : Broncho-pneumopathie obstructive, DTDVGi : Diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche indexé, FEVD : Fraction d'éjection ventriculaire droite, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : Hypertension artérielle, NYHA : New York Heart Association, PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique, RI : Remodelage Inverse, S'VD : Onde S à l'anneau tricuspide, VTDVGi : Volume télé-diastolique ventriculaire gauche indexé

Il existait une différence significative sur la proportion de patients ayant une évolution de la maladie ≤ 3 mois entre les groupes « remodelage inverse » et « absence de remodelage inverse » (92 vs. 75 %,  $p=0,002$ ) probablement expliquée par le fait que les patients ayant un diagnostic > 3 mois avant le début de la prise en charge à l'UTIC n'avaient pas eu une évolution rapidement favorable et étaient de ce fait secondairement adressés dans un centre de prise en charge spécialisée.

Les comorbidités comme le tabagisme, l'HTA, le diabète et l'insuffisance rénale chronique avaient une tendance non significative à être plus importantes dans le groupe « absence de remodelage inverse ». La fibrillation auriculaire était en revanche plus présente dans le groupe « remodelage inverse » (21 vs. 10 %,  $p=0,132$ ) et ce pouvant être expliqué par l'inclusion dans notre étude de cardiomyopathies rythmiques, souvent de bon pronostic. La présence d'un bloc de branche gauche était plus importante dans le groupe « absence de remodelage inverse » (36 vs. 24 %,  $p=0,137$ ). Le taux de BNP était significativement plus faible dans le groupe « remodelage inverse » (297 [169-553] vs. 374 [178-848],  $p=0,040$ ) et le taux d'hémoglobine était quant à lui plus élevé dans ce même groupe en comparaison au groupe « absence de remodelage inverse » ( $14.5 \pm 1.8$  vs.  $13.7 \pm 1.8$  g/dL,  $p=0,013$ ).

La proportion de patients ayant une FEVG très altérée,  $\leq 25$  % en ETT, ne différait pas entre les groupes « remodelage inverse » et « absence de remodelage inverse » (60 vs. 51 %,  $p=0,373$ ). En IRM, la FEVG moyenne avait une tendance à être plus élevée dans le groupe « remodelage inverse » ( $24 \pm 9$  vs.  $21 \pm 8$  %,  $p=0,053$ ). Il n'existait pas de différence significative concernant la présence de plages de rehaussement tardif en IRM entre les deux groupes, *Tableau 2*.

## Étiologies des cardiomyopathies dilatées

Plus de la moitié de la population était représentée par les cardiomyopathies primitives, avec 72 (39%) cardiomyopathies dilatées idiopathiques, 36 (19%) cardiomyopathies familiales dont 22 (soit 61 % des cardiomyopathies familiales et 12 % de la population totale) avaient une mutation génétique identifiée et 5 (2,7%) étaient associées à une non-compaction ventriculaire gauche (NCVG). Parmi les causes secondaires on retrouvait 15 (8%) cardiopathies éthyliques et 13 (7%) cardiopathies rythmiques, 17 (9%) étaient des cardiopathies post exposition aux anthracyclines, 15 (8%) des cardiopathies liées à un BBG, 11 (5,9%) des cardiopathies inflammatoires dont 5 myocardites, 4 sarcoïdoses et 2 connectivites. Pour finir, il y avait 2 cardiopathies du post-partum et 1 cardiopathie carencielle, *Tableau 3*.

Les mutations génétiques les plus fréquemment retrouvées concernaient les gènes MYH7 (3 patients), LMNA (3 patients) et TTN (2 patients). Les autres mutations impliquées dans notre population de cardiomyopathies familiales touchaient les gènes DMD, DSP, PLN, MYH6, JPH2, TNNT2, MYBPC3, DMPK, BAG3, RBM20 et le gène de la Filamine C.

On constatait une différence significative sur la proportion de cardiomyopathies familiales entre les groupes « remodelage inverse » et « absence de remodelage inverse » (15 vs. 31 %,  $p=0,018$ ) avec un moins bon pronostic pour les patients porteurs d'une cardiomyopathie familiale. Cette différence était également significative et allait dans le même sens pour les cardiomyopathies génétiques (9 vs. 22 %,  $p=0,022$ ) et les non-compaction ventriculaires gauches mais avec de très faibles effectifs. Il n'existait pas de différence significative concernant le reste des étiologies, *Tableau 3*.

*Tableau 3: Répartition des étiologies des cardiomyopathies.*

<b>Étiologies</b>	<b>Tous (n=187)</b>	<b>RI- (n=51)</b>	<b>RI+ (n=136)</b>	<b>p</b>
Idiopathiques, n (%)	72 (39)	18 (35)	54 (40)	0,701
Familiales, n (%)	36 (19)	16 (31)	20 (15)	<b>0,018</b>
Génétiques, n (% des familiales)	22 (12)	11 (22)	11 (9)	<b>0,022</b>
Non-compaction ventriculaire gauche, n (%)	5 (2,7)	4 (8)	1 (1)	<b>0,020</b>
Éthyliques, n (%)	15 (8)	2 (4)	13 (10)	0,363
Rythmiques, n (%)	13 (7)	2 (4)	11 (8)	0,520
Post anthracyclines, n (%)	17 (9)	2 (4)	15 (11)	0,162
Liées à un BBG, n (%)	15 (8)	4 (8)	11 (8)	1,00
Inflammatoires, n (%)	11 (5,9)	3 (6)	8 (6)	1,00
Myocardites, n (%)	5 (2,7)	1 (2)	4 (3)	1,00
Sarcoïdoses, n (%)	4 (2,1)	1 (2)	3 (2)	1,00
Connectivites, n (%)	2 (1)	1 (2)	1 (1)	0,472
Post Partum, n (%)	2 (1)	0	2 (1)	1,00
Autre, n (%)	1 (0,5)	0	1 (1)	1,00

BBG : Bloc de branche gauche, RI : Remodelage Inverse

## **Prévalence et pronostic du remodelage inverse ventriculaire gauche**

À 6 mois, 91 patients (soit 49 % de la population) avaient présenté un remodelage inverse, à savoir une amélioration de la FEVG d'au moins 10 points associée à une réduction du DTDVG d'au moins 10 %. À 12 mois, 45 patients supplémentaires soit un total de 136 patients (73 % de la population) avaient atteint le critère de jugement principal, *Figure 2*.

Il est à noter que 6 patients remplissaient les critères de remodelage inverse avec des valeurs de FEVG et de DTDVG à la limite de la définition à 6 mois et ne les remplissaient plus à 12 mois. Après relecture des données échocardiographiques que nous avons jugées comme peu fiables (quantification visuelle de la FEVG associée à une mauvaise fenêtre ultra-sonore) et après avoir vérifié qu'il ne s'agissait pas de patients pour lesquels le traitement était réduit entre le 6ème et le 12ème mois (ce qui aurait pu être responsable d'une réelle dégradation secondaire après une

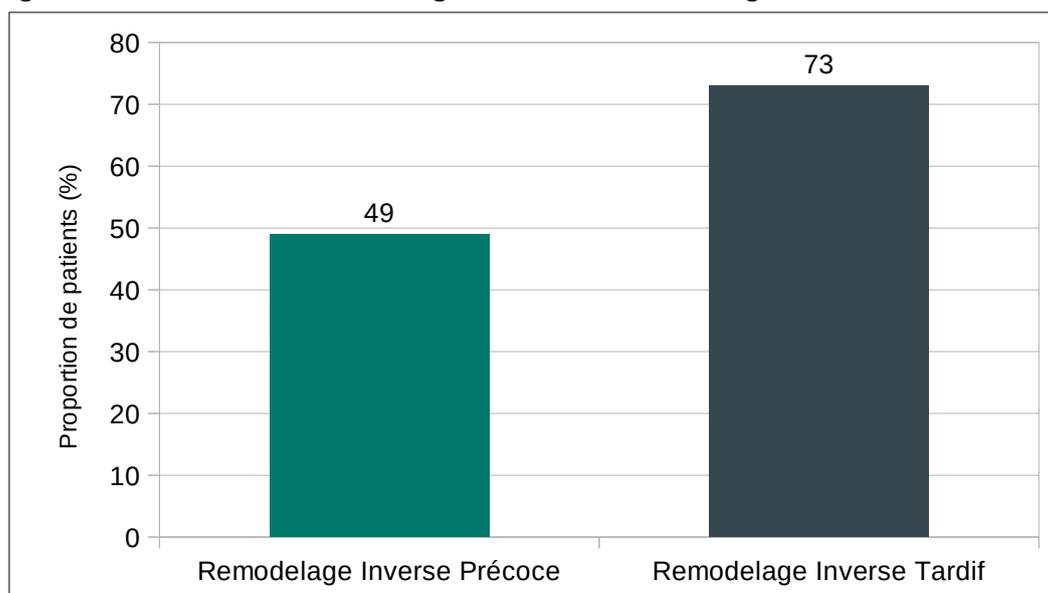
amélioration initiale), nous avons décidé de considérer ces patients comme n'ayant pas atteint de remodelage inverse, que ce soit à 6 ou 12 mois.

La prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois en fonction de chaque étiologie était de 75 % pour les cardiomyopathies idiopathiques, 56 % pour les cardiomyopathies familiales, 87 % pour les cardiomyopathies éthyliques, 85 % pour les cardiomyopathies rythmiques, 88 % pour les cardiomyopathies liées aux anthracyclines, 73 % pour les cardiomyopathies liées à un BBG, 72 % pour les cardiomyopathies dites inflammatoires et de 100 % pour les cardiopathies du post-partum.

Durant le suivi, 2 patients sont décédés dans le groupe « remodelage inverse » dont 1 d'une cause non cardiaque et l'autre de cause non connue et 1 patient a dû bénéficier d'une transplantation cardiaque en urgence dans le cadre particulier d'un orage rythmique sur une laminopathie, 4 ans après le diagnostic de la maladie, et ce malgré un remodelage inverse significatif et une stabilisation de la FEVG à 50 %. Dans le groupe « absence de remodelage inverse », le nombre de décès était significativement plus élevé ( $p=0.005$ ) avec 6 patients décédés dont 3 de causes cardiaques, 2 de causes extra-cardiaques (néoplasie et cirrhose) et 1 de cause inconnue ; 3 patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque et 1 patient de l'implantation d'un LVAD.

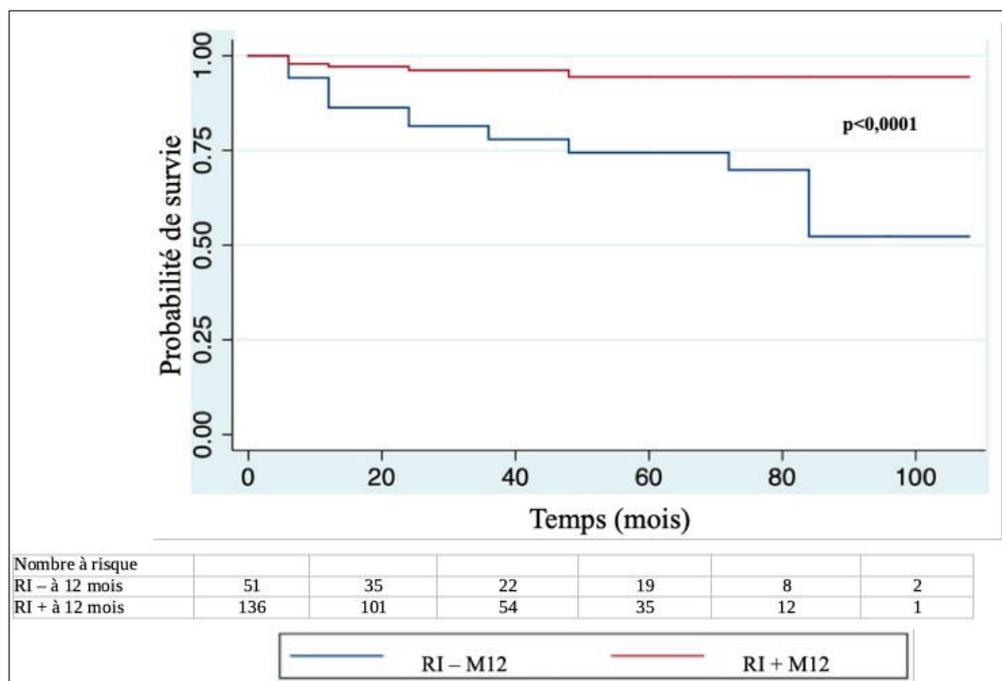
Le taux d'hospitalisation en urgence pour insuffisance cardiaque était faible dans l'ensemble de la population (environ 4% sur l'ensemble du suivi).

Figure 2: Prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche, à 6 et 12 mois.



Les courbes de survie sans évènement (décès, transplantation, LVAD ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de la population d'étude sont présentées dans la *Figure 3*, les patients ayant atteint le critère de jugement principal, à savoir un remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois, avaient un pronostic au long cours significativement meilleur que les autres ( $p < 0,0001$ ).

*Figure 3: Impact pronostic au long terme du remodelage inverse ventriculaire gauche.*



*Comparaison des courbes de survie sans évènement (décès, transplantation, assistance cardiaque ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) en fonction de la survenue d'un remodelage inverse (RI+) ou non (RI-).*

Au terme du suivi ( $41 \pm 28$  mois), 125 patients (92%) du groupe ayant obtenu un remodelage inverse à 12 mois avaient une FEVG  $\geq 40\%$  contre seulement 25 patients (49%) du groupe n'ayant pas obtenu de remodelage inverse.

## Thérapeutiques des patients

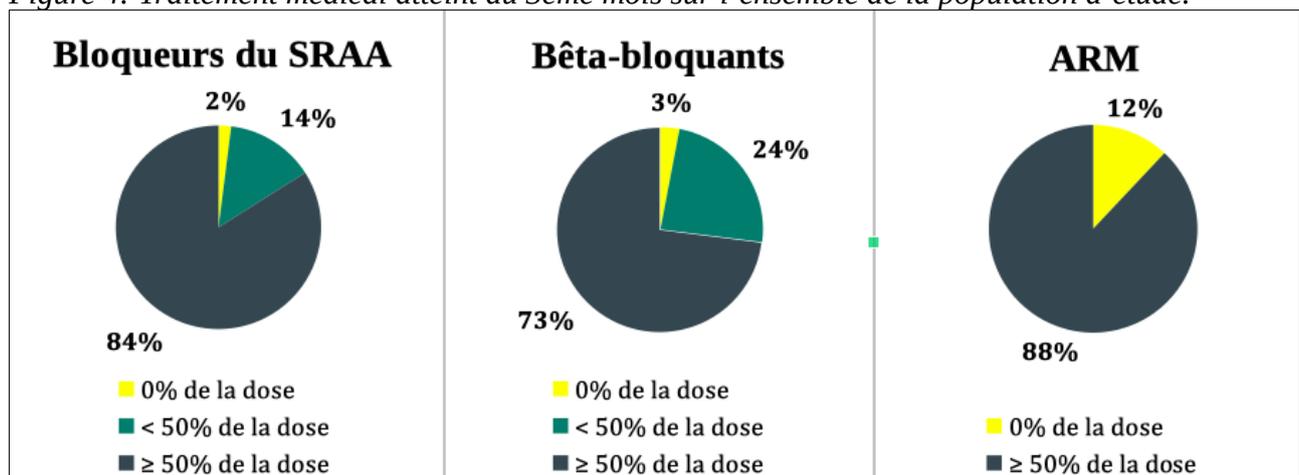
L'ensemble des patients a reçu une prise en charge homogène avec pour objectif d'atteindre la dose maximale tolérée de chaque classe thérapeutique, à savoir les bloqueurs du SRAA (IEC, ARA2 ou Sacubitril-Valsartan en fonction de la période d'inclusion), les bêta-bloquants et les antagonistes du récepteur aux minéralo-corticoïdes.

À 3 mois, seulement 3 patients (2%) ne recevaient pas de bloqueurs du SRAA, 5 patients (3%) ne recevaient pas de bêta-bloquants et 22 patients (12%) ne recevaient pas d'antagonistes du récepteur aux minéralo-corticoïdes. Une dose  $\geq 50\%$  de la dose maximale était considérée comme optimale et était atteinte dans 84, 73 et 88 % respectivement pour les 3 classes, *Figure 5*.

Les raisons de l'absence de prescription de bloqueurs du SRAA étaient des hypotensions artérielles jugées trop sévères pour 2 patients et une amélioration rapide avec une FEVG  $> 40\%$  pour le 3ème. Les bêta-bloquants n'étaient pas prescrits pour des raisons respiratoires pour 2 patients (BPCO stade III et asthme sévère) ainsi que devant des hypotensions et un état hémodynamique jugé trop limite pour les 3 autres.

Par ailleurs, 45 patients (24%) recevaient de l'Ivabradine et la dose moyenne de diurétiques en équivalent Furosemide était de  $40 \pm 64\text{mg}$ .

*Figure 4: Traitement médical atteint au 3ème mois sur l'ensemble de la population d'étude.*



ARM : Antagonistes du récepteur aux minéralo-corticoïdes, SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

La titration des traitements était rapide avec des pourcentages de patients à dose optimale de bloqueurs du SRAA et de bêta-bloquants stables à 3 mois et après le 6ème mois.

Il n'existait pas de différence significative dans les proportions de patients traités à dose optimale entre les groupes « remodelage inverse » et « absence de remodelage inverse », *Tableau 4*, et ce également entre les groupes « remodelage inverse précoce » et « remodelage inverse tardif », *Tableau 5*.

Tableau 4: Traitements en cours au 3ème mois selon la survenue ou non d'un remodelage inverse à 12 mois

Classes pharmacologiques	RI - à M12 (n=51)	RI + à M12 (n=136)	p
Bloqueurs du SRAA ≥ 50 %, n (%)	39 (80)	116 (86)	NS
Bêta-bloquants ≥ 50 %, n (%)	34 (69)	101 (75)	NS
ARM ≥ 50 %, n (%)	40 (82)	122 (90)	NS

ARM : Antagonistes du Récepteur aux Minéralocorticoïdes, RI : Remodelage Inverse, SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Tableau 5: Traitements en cours au 3ème mois selon la survenue d'un remodelage inverse précoce ou tardif

Classes pharmacologiques	RI précoce (n=91)	RI tardif (n=45)	p
Bloqueurs du SRAA ≥ 50 %, n (%)	80 (88)	36 (82)	NS
Bêta-bloquants ≥ 50 %, n (%)	67 (74)	34 (77)	NS
ARM ≥ 50 %, n (%)	81 (89)	41 (93)	NS

ARM : Antagonistes du Récepteur aux Minéralocorticoïdes, RI : Remodelage Inverse, SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

La plus faible proportion de patients traités à une dose optimale de bêta-bloquants en comparaison aux autres classes thérapeutiques était expliquée pour la majorité par une fréquence cardiaque ne permettant pas la titration. Si l'on considérait que les patients avec une fréquence cardiaque de repos <65 bpm, en l'absence d'utilisation conjointe d'Ivabradine, étaient à dose « optimale » de bêta-bloquants, le taux de patients passait alors de 73 % à 87 % pour cette classe thérapeutique.

Concernant les thérapeutiques non médicamenteuses, 44 patients (24%) ont bénéficié de l'implantation d'un DAI, dont la majorité (79%) au cours des 6 premiers mois de la prise en charge. L'indication largement majoritaire était la prévention primaire des troubles du rythme ventriculaire graves (40 patients, 91%) et il s'agissait d'une prévention secondaire pour les 4 autres patients. Lors de la réévaluation à 12 mois, on constatait que 20 patients implantés en prévention primaire (50%) avaient finalement une FEVG >35 % et qu'ils étaient donc sortis de l'indication théorique de l'implantation d'un DAI.

Dans la population des patients ayant un bloc de branche gauche, 23 (46%) ont bénéficié de la mise en place d'une resynchronisation cardiaque (CRT) durant la première année, 14 (61%) au cours des 6 premiers mois contre 9 (39%) entre le 6ème et le 12ème mois. Dans les suites de la CRT, 16 patients (70%) ont présenté un remodelage inverse ventriculaire gauche.

Parmi les 18 patients ayant un bloc de branche gauche et n'ayant pas eu de remodelage inverse à 12 mois, 10 patients n'étaient pas appareillés d'une CRT, la principale raison étant une FEVG supérieure à 35 %, les faisant sortir de l'indication stricte. Les autres raisons retrouvées étaient le refus du patient dans 2 cas et la conviction du praticien d'une possible amélioration ultérieure dans 3 cas.

## **Facteurs prédictifs de remodelage inverse ventriculaire gauche**

L'analyse univariée retrouvait plusieurs facteurs négativement associés à la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche, à savoir l'étiologie familiale de la cardiomyopathie (OR 0,38 [0,18-0,80],  $p=0,012$ ), le taux de BNP (OR 0,93 [0,88-0,99],  $p=0,016$ ), le niveau de PAPS (OR 0,96 [0,93-0,99],  $p=0,029$ ) et le VTDV<sub>Gi</sub> mesuré en IRM (OR 0,99 [0,98-0,99],  $p=0,004$ ). L'insuffisance rénale chronique et la présence d'un bloc de branche gauche avaient une tendance non significative à être également négativement associés au remodelage inverse (OR 0,43 [0,16-1,15],  $p=0,092$  ; OR 0,55 [0,27-1,11],  $p=0,097$  respectivement). Le taux d'hémoglobine était quant à lui associé à une meilleure probabilité de remodelage inverse (OR 1,26 [1,04-1,52],  $p=0,016$ ). De même, une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus élevée en IRM avait une tendance statistiquement non significative à être positivement associée au remodelage inverse ventriculaire gauche (OR 1,04 [0,99-1,09],  $p=0,053$ ).

Les facteurs thérapeutiques définis par un traitement à une dose  $\geq 50$  % de la dose maximale n'étaient pas associés à la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche (OR 1,57 [0,67-3,65],  $p=0,300$  pour les bloqueurs du SRAA, OR 1,31 [0,64-2,70],  $p=0,462$  pour les bêta-bloquants et OR 2,11 [0,84-5,30],  $p=0,112$  pour les antagonistes du récepteur aux minéralo-corticoïdes) et cela est probablement lié au fait que la prise en charge était homogène pour tous les patients avec un taux élevé de traitement optimal.

En analyse multivariée, 3 facteurs étaient significativement associés à une moindre chance de remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois à savoir l'étiologie familiale de la cardiomyopathie (OR 0,09 [0,03-0,28],  $p<0,001$ ), le bloc de branche gauche (OR 0,31 [0,11-0,85],  $p=0,023$ ) et un niveau élevé de PAPS (pour chaque augmentation  $\geq 10$ mmHg, OR 0,95 [0,92-0,99],  $p=0,012$ ). Le taux d'hémoglobine était quant à lui significativement associé à une plus forte probabilité de remodelage inverse (pour chaque augmentation  $\geq 1$ g/dL, OR 1,32 [1,02-1,70],  $p=0,032$ ), *Tableau 6*.

Tableau 6: Analyses uni et multivariée des facteurs prédictifs de remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Cardiomyopathie familiale	0,38 (0,18–0,80)	<b>0,012</b>	0,09 (0,03-0,28)	<b>&lt;0,001</b>
Insuffisance rénale chronique	0,43 (0,16-1,15)	0,092		
BBG	0,55 (0,27-1,11)	0,097	0,31 (0,11-0,85)	<b>0,023</b>
Hémoglobine	1,26 (1,04-1,52)	<b>0,016</b>	1,32 (1,02-1,70)	<b>0,032</b>
BNP	0,93 (0,88-0,99)	<b>0,016</b>		
<b>Paramètres ETT</b>				
FEVG	0,98 (0,94-1,02)	0,501		
Insuffisance mitrale	0,59 (0,25-1,38)	0,222		
Dysfonction VD	0,91 (0,46-1,79)	0,788		
PAPS	0,96 (0,93-0,99)	<b>0,029</b>	0,95 (0,92-0,99)	<b>0,012</b>
<b>Paramètres IRM</b>				
FEVG	1,04 (0,99-1,09)	0,053		
VTDVGi	0,99 (0,98-0,99)	<b>0,004</b>		
Rehaussement tardif	0,75 (0,35-1,61)	0,462		
<b>Traitement médical à 3 mois</b>				
Bloqueurs du SRAA ≥ 50 %	1,57 (0,67-3,65)	0,300		
Bêta-bloquants ≥ 50 %	1,31 (0,64-2,70)	0,462		
ARM ≥ 50 %	2,11 (0,84-5,30)	0,112		

ARM : Antagonistes du récepteur aux minéralo-corticoïdes, BBG : Bloc de branche gauche, BNP : Brain Natriuretic Peptid, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique, VD : Ventriculaire droite, VTDVGi : Volume télé-diastolique ventriculaire gauche indexé

## Le remodelage inverse ventriculaire gauche précoce versus tardif

Parmi les 91 patients ayant obtenu un remodelage inverse précoce, dans les 6 premiers mois, on constatait lors du suivi 1 décès de cause extra-cardiaque et 1 patient ayant dû bénéficier d'une transplantation cardiaque en urgence dans un contexte d'orage rythmique. Parmi les 45 patients ayant obtenu un remodelage inverse tardif, soit entre le 6ème et le 12ème mois, on constatait plus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (3 patients soit 7 % contre 0 dans le groupe « remodelage précoce ») avec certes un chiffre restant faible et des hospitalisations survenant toutes durant les 6 premiers mois. De plus, il existait 1 décès de cause inconnue dans le groupe « remodelage tardif ».

L'analyse des sous-groupes « remodelage inverse précoce » et « remodelage inverse tardif » ne montrait pas de différence significative concernant les comorbidités (Tabac, HTA, Diabète, BPCO, insuffisance rénale chronique et FA). On constatait en revanche une différence significative concernant la durée des QRS ( $102 \pm 30$  vs.  $119 \pm 36$  ms,  $p=0,006$ ) et la présence d'un BBG (16 vs.

40 %,  $p=0,003$ ) avec un remodelage inverse ventriculaire gauche survenant plus tardivement en présence de QRS larges et a fortiori d'un BBG.

La sévérité initiale ne semblait pas retarder la survenue d'un remodelage inverse, avec une tendance non significative à une proportion plus importante de patients ayant une FEVG initiale  $\leq 25$  % dans le groupe « remodelage inverse précoce » par rapport au groupe « remodelage inverse tardif » (65 vs. 49 %,  $p=0,110$ ). Dans le même sens, la dysfonction ventriculaire droite initiale était même significativement plus importante dans le groupe « remodelage inverse précoce » que dans le groupe « remodelage inverse tardif » (69 vs. 48 %,  $p=0,035$ ), *Tableau 7*.

Tableau 7: Caractéristiques de la population initiale en fonction de la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche précoce ou tardif.

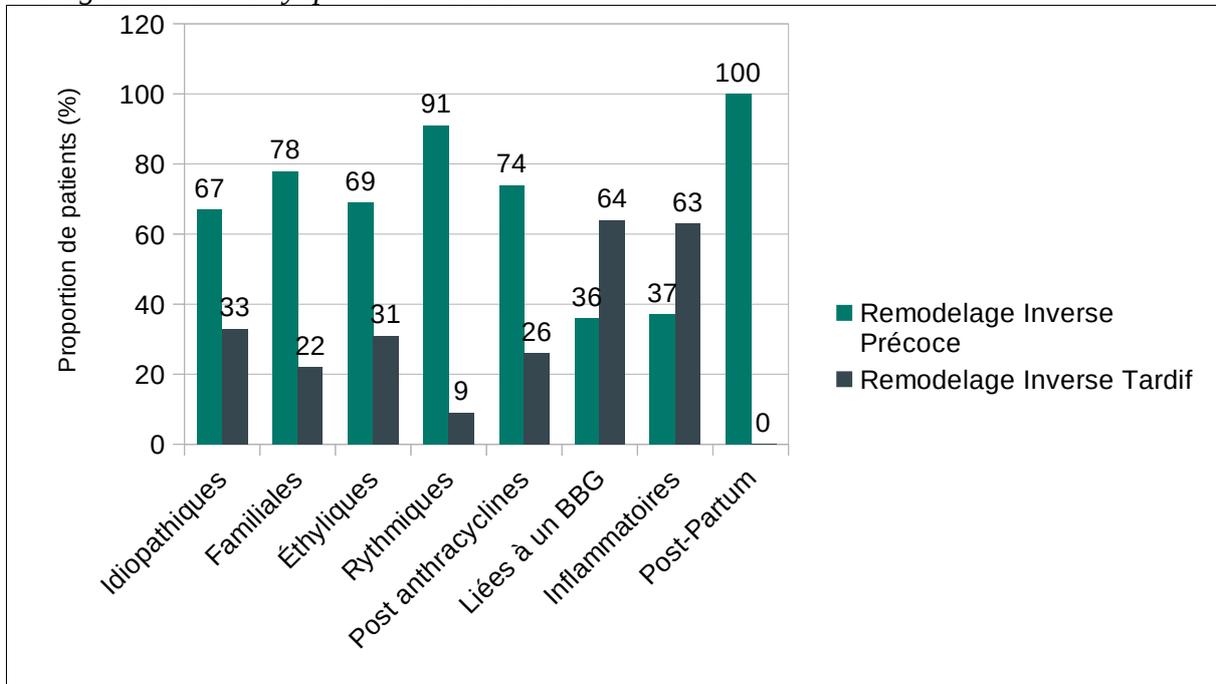
Variables	Tous (n=136)	RI précoce (n=91)	RI tardif (n=45)	p
Âge, années	50 ± 14	52 ± 14	48 ± 14	0,118
Diagnostic ≤ 3 mois, n (%)	125 (92)	84 (92)	41 (91)	0,855
Homme, n (%)	85 (63)	61 (67)	24 (53)	0,172
Tabac, n (%)	62 (46)	44 (48)	18 (40)	0,461
HTA, n (%)	16 (12)	13 (14)	3 (7)	0,310
Diabète, n (%)	15 (11)	9 (10)	6 (13)	0,569
BPCO, n (%)	5 (4)	4 (4)	1 (2)	1,000
Insuffisance rénale chronique, n (%)	10 (7)	4 (4)	6 (13)	0,082
Fibrillation auriculaire, n (%)	28 (21)	20 (22)	8 (18)	0,730
Durée des QRS, ms	108 ± 33	102 ± 30	119 ± 36	<b>0,006</b>
BBG, n (%)	32 (24)	14 (16)	18 (40)	<b>0,003</b>
Fréquence cardiaque, bpm	81 ± 19	78 ± 21	82 ± 18	0,278
Tension artérielle systolique, mmHg	112 ± 18	113 ± 18	112 ± 19	0,741
NYHA III-VI, n (%)	92 (68)	66 (73)	26 (58)	0,125
BNP, pg/mL	297 (169-553)	306 (180-613)	260 (127-534)	0,402
Hémoglobine, g/dL	14.5 ± 1.8	14.5 ± 1,9	14.3 ± 1.6	0,580
<b>Échocardiographie (n=136)</b>				
FEVG ≤ 25 %, n (%)	81 (60)	59 (65)	22 (49)	0,110
DTDVGi, mm/m <sup>2</sup>	35 ± 5	34 ± 5	36 ± 5	0,130
VTDVGi, mL/m <sup>2</sup>	103 ± 34	100 ± 31	109 ± 39	0,197
Insuffisance mitrale ≥ grade III, n (%)	17 (13)	10 (11)	7 (16)	0,630
Dysfonction ventriculaire droite, n (%)	81 (62)	61 (69)	20 (48)	<b>0,035</b>
PAPS, mmHg	35 ± 10	36 ± 11	34 ± 10	0,290
<b>IRM (n=111)</b>				
FEVG, %	24 ± 9	24 ± 8	25 ± 9	0,663
VTDVGi, mL/m <sup>2</sup>	148 ± 43	144 ± 44	157 ± 42	0,141
FEVD, %	36 ± 14	34 ± 14	40 ± 15	0,093
Rehaussement tardif, n (%)	55 (50)	35 (47)	20 (56)	0,542

BBG : Bloc de branche gauche, BNP : Brain Natriuretic Peptid, BPCO : Broncho-pneumopathie obstructive, DTDVGi : Diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche indexé, FEVD : Fraction d'éjection ventriculaire droite, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : Hypertension artérielle, NYHA : New York Heart Association, PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique, RI : Remodelage Inverse, VTDVGi : Volume télé-diastolique ventriculaire gauche indexé

La survenue du remodelage inverse ventriculaire gauche était relativement précoce pour la plupart des étiologies (idiopathiques, familiales, éthyliques et post exposition aux anthracyclines) avec presque trois quarts des patients (entre 67 et 74%) pour qui il survenait dès les 6 premiers mois et avec une amélioration plus faible entre le 6ème et le 12ème mois. Les cardiomyopathies rythmiques et les cardiopathies du post-partum avaient quasi exclusivement un remodelage inverse précoce. À l'inverse, les cardiomyopathies liées à un BBG et les cardiomyopathies inflammatoires avaient une

tendance à un remodelage inverse plus tardif, avec plus de la moitié des patients pour qui il survenait après le 6ème mois, *Figure 4*.

*Figure 5: Comparaison de la survenue d'un remodelage précoce vs. tardif en fonction des étiologies de cardiomyopathies dilatées.*



# Discussion

## Résultats principaux

Le principal résultat de notre étude monocentrique rétrospective menée au CHU de Bordeaux et s'intéressant à une population de 187 patients porteurs de cardiomyopathies dilatées, récemment diagnostiquées, primitives et secondaires, est la survenue d'un taux élevé de remodelage inverse ventriculaire gauche sous traitement médical durant la première année, concernant la moitié de notre population à 6 mois (91 patients, 49%) et allant s'élever jusqu'à 73 % de la population à 12 mois (136 patients). S'y associe une faible survenue d'évènements cardio-vasculaires graves avec sur un suivi moyen de  $41 \pm 28$  mois, une survie sans évènement (décès, transplantation cardiaque, implantation d'une assistance cardiaque de longue durée ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) de 89 %. Notre étude confirme le meilleur pronostic au long cours des patients ayant obtenus un remodelage inverse ventriculaire gauche, en faisant un élément clef pour juger de l'évolution de la maladie et apprécier la réponse aux thérapies initiées.

L'étude des différentes données cliniques, biologiques, électrocardiographiques et d'imagerie à l'initiation de la prise en charge de notre population a permis d'identifier 3 facteurs de mauvais pronostic, indépendamment associés à l'absence de remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois, que sont l'étiologie familiale de la cardiomyopathie dilatée (OR 0,09 [0,03-0,28],  $p < 0,001$ ), la présence d'un bloc de branche gauche (OR 0,31 [0,11-0,85],  $p = 0,023$ ) et à un moindre niveau, un chiffre de PAPS élevé (OR 0,95 [0,92-0,99],  $p = 0,012$ ). Un facteur a été identifié comme associé à une plus forte probabilité de remodelage inverse, à savoir le taux d'hémoglobine (OR 1,32 [1,02-1,70],  $p = 0,032$ ).

Lors d'une analyse secondaire, nous nous sommes intéressés à la comparaison du remodelage inverse précoce, défini comme survenant dès les 6 premiers mois de prise en charge, et du remodelage inverse tardif, survenant entre le 6ème et le 12ème mois. Le faible taux d'évènements cardiovasculaires graves dans la population de patients ayant obtenu un remodelage inverse ventriculaire gauche (2 décès et 1 transplantation cardiaque) ne permettait pas de se prononcer sur une différence de pronostic au long cours selon le caractère précoce ou tardif du remodelage inverse. La majorité des patients présentant un remodelage inverse l'atteignait dès les 6 premiers mois (67%). Lors de la comparaison des caractéristiques des 2 sous-groupes, une durée des QRS élevée et à fortiori la présence d'un bloc de branche gauche semblait retarder significativement la survenue d'un remodelage inverse (QRS à  $119 \pm 36$  vs.  $102 \pm 30$  ms,  $p = 0,006$ , et présence d'un

BBG dans 40 vs. 16 %,  $p=0,003$  dans les groupes « remodelage inverse tardif » et « remodelage inverse précoce » respectivement). Dans le même sens que ce résultat, les patients présentant une cardiomyopathie dilatée liée à un BBG présentaient majoritairement un remodelage inverse tardif (64%), de même que pour les cardiomyopathies dites inflammatoires (63%).

### **Une forte prévalence de remodelage inverse ventriculaire gauche**

La prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche observée dans notre cohorte est donc nettement supérieure à la moyenne reconnue dans la littérature, avec un taux décrit comme pouvant s'étendre de 26 à 46 % dans une méta-analyse s'intéressant à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (49). Dans une cohorte datant de 2011 sur 242 patients porteurs de cardiomyopathies dilatées non ischémiques, le remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois était estimé à seulement 37 %, en utilisant la même définition que la nôtre. Dans une autre cohorte plus récente réalisée sur une période d'étude comparable à la nôtre (2000-2019) comprenant 131 patients également exclusivement porteurs de cardiomyopathies dilatées, les auteurs retrouvaient un taux de 34 % de remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois (44).

Le pronostic au long cours de notre population était également plus favorable que celui rapporté dans la littérature avec notamment dans une cohorte de 207 patients similaire à la nôtre, tous porteurs de cardiomyopathies dilatées récemment diagnostiquées, un taux de mortalité toute cause de 10 % et un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 22 % à 5 ans (39) contre 5,8 % et seulement 4 % respectivement à 3,5 ans dans notre étude.

Les caractéristiques principales de notre population étaient comparables à celles des cohortes de cardiomyopathies dilatées retrouvées dans la littérature, notamment concernant l'âge relativement jeune de  $50 \pm 14$  ans, la prépondérance masculine et le faible taux de comorbidités en dehors du tabagisme estimé à 42 %. La sévérité à la prise en charge était conséquente et plus importante que dans les études similaires, avec 65 % des patients en classe NYHA III-IV, un taux élevé de BNP ( $493 \pm 531$  pg/mL) et une altération importante de la FEVG avec une moyenne de  $25 \pm 7$  % associée à une dysfonction ventriculaire droite chez 62 % des patients. Un peu plus de la moitié des patients présentaient des plages de rehaussement tardif en IRM, avec des taux comparables dans les études s'y intéressant (38,41).

La principale différence de notre population avec les études antérieures était l'inclusion de cardiomyopathies secondaires, avec notamment les cardiomyopathies éthyliques et rythmiques, reconnues comme étant de bon pronostic après éviction du facteur causal (10). Cependant, nous retrouvons un taux de remodelage inverse dans les cardiomyopathies primitives (idiopathiques et

familiales) qui atteignait tout de même 69 % à 12 mois, allant dans le même sens que notre résultat principal. Ce choix a été guidé notamment par le fait que les cardiomyopathies dites secondaires sont souvent également liées à une prédisposition personnelle au développement de la maladie et que leur classification au moment du diagnostic peut être difficile, n'en faisant donc pas deux populations totalement opposées.

### **Grâce à une agressivité thérapeutique plus importante ?**

L'application des recommandations du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée est l'intervention la plus efficacement prouvée pour permettre le remodelage inverse et c'est ainsi que le pronostic des patients s'est considérablement amélioré au cours des 30 dernières années. Dans la littérature, il existe cependant une sous-utilisation des trois principales classes pharmacologiques à disposition (selon les recommandations en cours durant la période de notre étude (25)), à savoir les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comprenant IEC, ARA2 et le Sacubitril-Valsartan, les bêta-bloquants et les ARM.

Effectivement, dans une grande méta-analyse portant sur plus de 80 000 patients insuffisants cardiaques avec une FEVG < 40 %, le taux d'exposition n'était que de 80 % pour les bloqueurs du SRAA, 81 % pour les bêta-bloquants et seulement 36 % pour les anti-aldostérone (50). Les constatations étaient plus favorables dans notre étude avec 98 % des patients exposés aux bloqueurs du SRAA, 97 % exposés aux bêta-bloquants et 88 % exposés aux anti-aldostérone.

Cette différence est encore plus significative et d'autant plus intéressante lorsque l'on compare les pourcentages de patients correctement traités, à savoir avec une dose au moins égale à 50 % de la dose maximale. En effet, 84 % de nos patients recevaient une dose optimale de bloqueurs du SRAA, 73 % pour les bêta-bloquants (jusqu'à 87 % si l'on ajustait la dose à la fréquence cardiaque (51)) et 88 % pour les anti-aldostérone. En comparaison, dans 2 études similaires s'intéressant au remodelage inverse dans la cardiomyopathie dilatée et renseignant la proportion de patients traités à  $\geq 50$  % de la dose, on ne retrouvait des taux que de 23 et 52 % pour les bloqueurs du SRAA et de 25 et 48 % pour les bêta-bloquants (36,40).

L'adhésion aux recommandations sur la prise en charge pharmacologique de nos patients apparaît donc comme étant le principal atout aux résultats favorables obtenus dans notre étude. La nécessité d'une prise en charge thérapeutique agressive est appuyée par l'arrivée cette année de nouvelles recommandations mettant en 1ère ligne une quadri-thérapie comprenant les bloqueurs du SRAA avec notamment le Sacubitril-Valsartan, les bêta-bloquants, les ARM et une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs du SGLT2. La titration de ces traitements aux doses maximales

tolérées doit toujours être recherchée et nous démontrons dans notre étude que celle-ci est possible dans la majorité des cas. Par ailleurs, le taux élevé de patients traités de façon maximale sur l'ensemble de notre population explique probablement l'absence de différence sur les critères thérapeutiques entre les groupes « remodelage inverse » et « absence de remodelage inverse » contrairement à l'idée attendue que les patients les mieux traités seraient ceux qui présenteraient plus de remodelage inverse. La prise en charge étant homogène et considérée optimale quels que soient les patients, il n'est pas étonnant que le paramètre d'optimisation thérapeutique ne soit pas prédictif d'un meilleur remodelage inverse dans notre cohorte de patients sélectionnés et suivis dans une unité spécialisée.

### **Prédiction de la survenue du remodelage inverse ventriculaire gauche**

L'idée principale derrière l'étude du remodelage inverse ventriculaire gauche dans notre population de cardiomyopathies dilatées était de tenter d'identifier des facteurs prédictifs de réponse thérapeutique en fonction du profil du patient au moment de la prise en charge initiale. En effet, lors de la découverte de cette pathologie, se pose régulièrement la question de la trajectoire que va prendre le malade et s'il faut rapidement ou non envisager des stratégies non médicamenteuses supplémentaires (comme l'implantation d'un DAI ou d'une CRT, ou encore la réalisation d'un bilan en vue d'une transplantation cardiaque).

Dans notre étude, les facteurs retenus comme significativement et indépendamment associés à une plus faible probabilité de remodelage inverse ventriculaire gauche étaient l'étiologie familiale de la cardiomyopathie dilatée, la présence d'un bloc de branche gauche et un niveau élevé de PAPS. Un niveau d'hémoglobine plus élevé était quant à lui associé positivement au remodelage inverse.

Les cardiomyopathies familiales représentaient 19 % de notre population et avaient une mutation génétique identifiée dans 61 % des cas, touchant principalement les gènes LMNA, MYH7 et TTN, comme retrouvé dans la littérature (13). Le moins bon pronostic de ces patients est concordant avec les données déjà publiées, avec notamment une étude de 2020 où l'on retrouvait une association significative entre le caractère familial de la cardiomyopathie et la survenue d'évènements cardiovasculaires graves (HR 4,32,  $p < 0,001$ ) (52). De plus, plusieurs études antérieures à la nôtre montraient que l'absence d'antécédent familial de cardiomyopathie était associée à la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche, en faisant donc un facteur robuste (44,53). Par manque d'effectif nous n'avons pas pu analyser spécifiquement le remodelage inverse en fonction du gène muté mais les données de la littérature tendent à montrer un taux de remodelage inverse plus

important et un meilleur pronostic dans les cardiomyopathies liées à une mutation de la Titine (TTN) en comparaison notamment aux laminopathies A/C (54).

La prévalence du bloc de branche gauche dans notre population était de 27 % avec des résultats similaires dans les grandes cohortes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (55,56) ainsi que dans les études s'intéressant au remodelage inverse ventriculaire gauche dans la cardiomyopathie dilatée, allant de 14 à 32 % selon les cas (21,38,39,44). La présence d'un bloc de branche gauche entraîne un asynchronisme intra-ventriculaire avec une diminution de l'efficacité de la systole, une diminution du temps de remplissage ventriculaire gauche et une augmentation du stress pariétal. Il a été clairement relié à un moins bon pronostic au long cours dans l'insuffisance cardiaque, notamment dans les données extraites d'EMPHASIS (55), de SHIFT (57), et de PARADIGM-HF et ATMOSPHERE (56). Il est également retrouvé comme négativement associé au remodelage inverse ventriculaire gauche dans les études antérieures (49).

Concernant les facteurs de sévérité initiale du patient, il n'existait pas de différence entre les groupes « remodelage inverse » et « absence de remodelage inverse » sur la FEVG et notamment la proportion de patients ayant une FEVG très altérée  $\leq 25\%$ , sur la classe NYHA, la dysfonction ventriculaire droite ou encore l'insuffisance mitrale. Un taux élevé de BNP était associé en univarié à une moindre probabilité de remodelage inverse et un niveau élevé de PAPS l'était en multivarié.

Ainsi, avec des résultats discordants de l'impact du niveau de sévérité initiale sur la survenue ou non d'un remodelage inverse ventriculaire gauche, il est donc difficile d'être définitivement formel à ce sujet, mais aucun paramètre dur n'apparaît comme étant limitant à une évolution favorable après mise en place du traitement médical.

Le niveau d'hémoglobine pourrait également être un reflet de la sévérité de l'insuffisance cardiaque et être intégré dans la même discussion. Il est vrai que nous n'avons pas recueilli d'informations sur la présence ou non d'une carence martiale lors de l'inclusion des patients ou lors du suivi. Si plusieurs études ont rapporté un effet favorable de la supplémentation martiale intraveineuse sur la survenue d'un remodelage inverse (58,59), il faut cependant noter que, notre pratique étant de dépister en systématique et si besoin de supplémenter en intraveineux toute carence martiale, celle-ci n'aurait probablement pas dû avoir un impact si déterminant sur nos résultats.

Enfin, un paramètre souvent rapporté dans la littérature comme prédictif d'une moindre récupération est la durée d'évolution de la maladie et des symptômes (49). Dans notre étude, on retrouvait effectivement une proportion plus importante de patients ayant un diagnostic datant de plus de 3 mois dans le groupe « absence de remodelage », néanmoins le principal biais limitant

l'interprétation de ce facteur était qu'il s'agissait de patients diagnostiqués dans un autre centre et référés secondairement à l'UTIC devant une évolution n'étant pas rapidement favorable.

### **Remodelage inverse précoce et tardif, quid du délai de l'implantation des prothèses**

La comparaison des facteurs associés à un remodelage inverse précoce ou tardif retrouvait, qu'en plus d'être prédictif d'une moindre prévalence de remodelage inverse, la présence d'un bloc de branche gauche semblait significativement associée à un remodelage inverse plus tardif. Il est intéressant de noter que là encore, la sévérité initiale ne laissait pas présager d'un caractère plus tardif du remodelage inverse ventriculaire gauche, avec même une tendance à une FEVG plus basse et un taux de dysfonction ventriculaire droite plus important dans le groupe « remodelage précoce ».

Ainsi, à la lecture de nos résultats et de la littérature, il faut s'attendre à une moindre précocité et à un moindre degré de remodelage inverse chez les patients porteurs d'un bloc de branche gauche. Cependant, une certaine proportion de ces patients (63% dans notre cohorte) finira tout de même par présenter un remodelage inverse à 12 mois, et ce en l'absence d'implantation d'une resynchronisation cardiaque. Le message fort des recommandations européennes de 2021 semble donc parfaitement s'adapter à notre cohorte : il faut d'abord optimiser le traitement (avec actuellement une quadri-thérapie recommandée) et attendre au moins 3 mois de traitement à la dose maximale recommandée avant de discuter l'implantation d'une CRT (et non 3 mois après le diagnostic de la cardiomyopathie dilatée). En effet, si la CRT est souvent efficace pour améliorer le pronostic et favoriser un remodelage inverse ventriculaire gauche chez les patients porteurs d'un BBG > 130 ms, l'implantation d'une prothèse est associée à un risque non négligeable de complications au long cours, d'autant qu'il s'agit de sujets jeunes.

L'autre point important dans le délai avant l'implantation d'une prothèse vient de la problématique du défibrillateur : notre étude montre que la moitié des patients (50%) ayant bénéficié de l'implantation d'un DAI en prévention primaire, essentiellement dans les 6 premiers mois, était sortie de l'indication théorique lors du bilan de réévaluation à 12 mois. Comme l'a montré l'étude DANISH (60) et comme le suggère la réduction du niveau de recommandation récemment publiée par l'ESC (classe I à classe IIa), il faut, dans le cadre des cardiomyopathies dilatées, savoir se donner du temps sous traitement médical optimal avant d'implanter trop tôt un défibrillateur en prévention primaire qui pourrait devenir ensuite inutile ou en tout cas non recommandé. Néanmoins, on sait bien que la seule FEVG  $\leq$  35% est un paramètre imparfait pour bien déterminer le risque rythmique dans cette population de patients : ainsi, certains types de mutations génétiques (LMNA, PLN, FLNC...), la présence de zones de fibrose en IRM ou encore l'âge des patients

semblent être des facteurs prédictifs importants du risque de mort subite et de l'intérêt d'implanter (précocement) un DAI.

La question du délai optimal avant de décider de l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans une population incidente de cardiomyopathies dilatées reste donc ouverte.

### **La nécessité d'une réévaluation permanente**

Pour finir, il semble important de nuancer nos résultats positifs en rappelant que le remodelage inverse ventriculaire gauche n'est pas à confondre avec une éventuelle guérison. En effet, une étude sur un suivi de 15 ans d'insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée montrait l'obtention d'une courbe en U concernant l'amélioration de la FEVG avec un pic obtenu lors de la première année de traitement suivi d'une diminution progressive de celle-ci (61). De même, dans une étude s'intéressant spécifiquement aux cardiomyopathies dilatées, une normalisation de la FEVG à plus de 50 % et du DTDVG était obtenue chez 15 % des patients au cours des 2 premières années et un peu plus de la moitié seulement de ces patients conservait ces résultats lors d'un suivi moyen de 8 ans (62). Cette notion est encore plus marquée dans l'étude TRED-HF publiée en 2019 lors de l'arrêt des traitements de l'insuffisance cardiaque chez les patients en apparence guéris (asymptomatiques et avec une FEVG  $\geq$  50 %) où l'on constatait une dégradation de la cardiomyopathie (sur des critères de FEVG, DTDVG, NT-proBNP et/ou signes d'insuffisance cardiaque) dans 40 % des cas et ce dès les 6 premiers mois, laissant craindre des taux encore plus importants sur le long cours (63).

### **Limites de l'étude**

Notre étude présente un certains nombres de limites. Premièrement il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique et rétrospective avec un effectif limité et un certain nombre de données manquantes, en limitant sa puissance. Il existait notamment une proportion importante de patients perdus de vue avant les réévaluations au 6ème et 12ème mois (230 patients sur 417), souvent liés à une évolution rapidement favorable et alors ré adressés à un suivi libéral ou en centres hospitaliers secondaires. Le manque de données complètes concernant leur suivi nous a malheureusement amené à les exclure de l'analyse. Deuxièmement, le remodelage inverse ventriculaire gauche a principalement été étudié à travers les données échocardiographiques par manque d'IRM réalisées en systématique dans le suivi de notre cohorte, nous limitant dans l'évaluation des variations de volume et de masse, éléments importants du remodelage inverse et souvent sous estimés en ETT. De plus, la place importante de l'IRM cardiaque dans l'évaluation d'une cardiomyopathie dilatée avec notamment les données concernant la présence de fibrose n'ont

pas pu être mieux dégagées dans notre étude du fait d'une part d'un faible effectif de patients et d'autre part du manque de précisions sur les différents pattern de rehaussement tardif. Troisièmement, l'originalité de notre étude avec l'inclusion de cardiomyopathies dilatée primitives mais également secondaires peut limiter la comparaison avec les études déjà publiées, s'intéressant dans la quasi totalité des cas exclusivement aux cardiomyopathies primitives. Cependant, le pronostic et le remodelage inverse ventriculaire gauche de ces deux populations ne semblaient pas être opposés.

## Conclusion

La prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche dans notre population de cardiomyopathies dilatées récemment diagnostiquées était importante, estimée à 73 % à 1 an. Le principal élément ayant pu impacter le pronostic de nos patients est le niveau élevé du traitement médical mené à dose recommandée. En effet, sur un suivi moyen de 3,5 ans, la survie sans évènement était de 93 % (décès, transplantation cardiaque ou implantation d'une assistance cardiaque de longue durée) et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque très faible, estimé à 4 %. Notre étude confirme l'association du remodelage inverse ventriculaire gauche au pronostic au long cours, et son évaluation précoce et répétée en fait un élément fort pour apprécier l'évolution de la maladie et la réponse aux thérapies initiées. Un des messages importants ressortant de nos résultats est que la sévérité initiale du patient n'empêche pas la survenue d'un remodelage inverse et qu'il ne faut pas se précipiter trop vite sur des mesures invasives ou sur la réalisation d'un bilan pré-transplantation cardiaque lors de la découverte d'une cardiomyopathie dilatée, même sévère, en dehors des formes familiales et génétiques apparaissant être les plus fortement associées à l'absence de remodelage inverse. La présence d'un bloc de branche gauche semble également associée à un moindre degré de remodelage inverse mais également à une survenue plus tardive de celui-ci et il faut donc probablement savoir se donner du temps et se concentrer à optimiser le traitement avant de décider de l'implantation d'une resynchronisation cardiaque.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail à plus grande échelle via une étude multicentrique et prospective pour confirmer ces résultats et y amener plus de puissance, et notamment de promouvoir la réalisation systématique d'IRM cardiaques lors du bilan initial et dans le suivi ainsi que de développer les données de génétique en étendant les recherches à plus de patients.

# Bibliographie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1137–46.
3. Levy D, Kenechiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Oct 31;347(18):1397–402.
4. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):234–9.
5. 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.* 2008 Jan;29(2):270–6.
6. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1867.
7. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol.* 1992 Jun 1;69(17):1458–66.
8. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2009 Oct;28(10):1007–22.
9. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet.* 2017 Jul 22;390(10092):400–14.
10. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018 Mar;18:52–7.
11. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis 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.* 2016 Jun 14;37(23):1850–8.
12. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1992 Jan 9;326(2):77–82.

13. Park H-Y. Hereditary Dilated Cardiomyopathy: Recent Advances in Genetic Diagnostics. *Korean Circ J*. 2017 May;47(3):291–8.
14. Garcia-Pavia P, Cobo-Marcos M, Guzzo-Merello G, Gomez-Bueno M, Bornstein B, Lara-Pezzi E, et al. Genetics in dilated cardiomyopathy. *Biomark Med*. 2013 Aug;7(4):517–33.
15. Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, te Riele ASJM. Diagnosis and Risk Prediction of Dilated Cardiomyopathy in the Era of Big Data and Genomics. *J Clin Med*. 2021 Feb 26;10(5):921.
16. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):569–82.
17. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Muffly KE, Clark LC, Reaves PY, et al. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992 Aug 1;86(2):426–30.
18. Swynghedauw B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. *Physiol Rev*. 1999 Jan 1;79(1):215–62.
19. Pontes HBD, Pontes JCDV, Neto E de A, Alex, Zangari re H, Mir JVC, et al. Cardiac remodelling: General aspects and mechanisms. *Curr Res Cardiol [Internet]*. 2016 [cited 2021 Jul 10];3(3). Available from: <https://www.pulsus.com/abstract/cardiac-remodelling-general-aspects-and-mechanisms-1248.html>
20. Kawai K, Takaoka H, Hata K, Yokota Y, Yokoyama M. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999 Sep 15;84(6):671–6.
21. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy Receiving Tailored Medical Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 29;57(13):1468–76.
22. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: a Meta-analytic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 27;56(5):392–406.
23. Sutton MGStJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2981–8.
24. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Heywood JT, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: Findings from IMPROVE HF. *Am Heart J*. 2012 Jan 1;163(1):49-56.e2.
25. 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*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.

26. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293–302.
27. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992 Aug;86(2):431–8.
28. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
29. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Apr;29(5):1060–6.
30. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: Results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J*. 2000 Jun 1;139(6):1081–7.
31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr 1;37(5):1228–33.
32. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019 Sep 17;322(11):1085–95.
33. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vioria E, Brown MW, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome. *Circulation*. 2010 Sep 7;122(10):985–92.
34. Çelebi Ö, Knaus T, Blaschke F, Habedank D, Döhner W, Nitardy A, et al. Extraordinarily Favorable Left Ventricular Reverse Remodeling through Long-Term Cardiac Resynchronization: Super-Response to Cardiac Resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(7):870–6.
35. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, et al. Clinical and Demographic Predictors of Outcomes in Recent Onset Dilated Cardiomyopathy: Results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1112–8.
36. Kubanek M, Sramko M, Maluskova J, Kautznerova D, Weichet J, Lupinek P, et al. Novel Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling in Individuals With Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):54–63.
37. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Furuno T, Kitaoka H, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Long-Term (>12 Years) Survivors With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 1;111(1):106–10.

38. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Coceani M, Chiappino S, et al. Myocardial Fibrosis as a Key Determinant of Left Ventricular Remodeling in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep 1;6(5):790–9.
39. Ikeda Y, Inomata T, Iida Y, Iwamoto-Ishida M, Nabeta T, Ishii S, et al. Time course of left ventricular reverse remodeling in response to pharmacotherapy: clinical implication for heart failure prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2016 Apr;31(4):545–54.
40. Amorim S, Campelo M, Martins E, Moura B, Sousa A, Pinho T, et al. Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2016 May 1;35(5):253–60.
41. Merlo M, Masè M, Vitrella G, Belgrano M, Faganello G, Di Giusto F, et al. Usefulness of Addition of Magnetic Resonance Imaging to Echocardiographic Imaging to Predict Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018 Aug 1;122(3):490–7.
42. Goland S, Fugenfirov I, Volodarsky I, Aronson H, Zilberman L, Shimoni S, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent Onset Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Using Contemporary Echo Techniques. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2018 Dec;20(12):749–53.
43. Xu Y, Li W, Wan K, Liang Y, Jiang X, Wang J, et al. Myocardial Tissue Reverse Remodeling After Guideline-Directed Medical Therapy in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2021 Jan 1;14(1):e007944.
44. Kimura Y, Okumura T, Morimoto R, Kazama S, Shibata N, Oishi H, et al. A clinical score for predicting left ventricular reverse remodelling in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1359–68.
45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan 1;28(1):1-39.e14.
46. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002 Feb 1;15(2):167–84.
47. Zhan Y, Shaw JL, Chetrit M, Arcopinto M, Steele R, Chuang ML, et al. Derivation of consolidated normal reference values for right and left ventricular quantification by cardiac magnetic resonance using a novel meta-analytic approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Jan 27;18(1):O75.
48. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul 1;23(7):685–713.

49. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019 Sep;7(9):782–94.
50. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, Reid CM, Liew D, Krum H, et al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail Rev.* 2016 Nov;21(6):675–97.
51. Packer M, Metra M. Guideline-directed medical therapy for heart failure does not exist: a non-judgmental framework for describing the level of adherence to evidence-based drug treatments for patients with a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1759–67.
52. Marume K, Noguchi T, Tateishi E, Morita Y, Miura H, Nishimura K, et al. Prognosis and Clinical Characteristics of Dilated Cardiomyopathy With Family History via Pedigree Analysis. *Circ J.* 2020;84(8):1284–93.
53. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, Sanders-van Wijk S, Merken JJ, Adriaansen YA, et al. Clinical Phenotype and Genotype Associations With Improvement in Left Ventricular Function in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018 Nov;11(11):e005220.
54. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep [Internet].* 2018 Jan 31 [cited 2021 Feb 22];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5792481/>
55. Cannon JA, Collier TJ, Shen L, Swedberg K, Krum H, Van Veldhuisen DJ, et al. Clinical outcomes according to QRS duration and morphology in the Eplerenone in Mild Patients: Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2015 Jul;17(7):707–16.
56. Kristensen SL, Castagno D, Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Rørth R, et al. Prevalence and incidence of intra-ventricular conduction delays and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2020 Dec;22(12):2370–9.
57. Reil J-C, Robertson M, Ford I, Borer J, Komajda M, Swedberg K, et al. Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013 Sep;15(9):1044–52.
58. Santas E, Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, et al. Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose: a substudy of the Myocardial-IRON trial. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct 11;7(6):4222–30.
59. Martens P, Dupont M, Dauw J, Nijst P, Herbots L, Dendale P, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy-the IRON-CRT trial. *Eur Heart J.* 2021 Jun 29;ehab411.
60. 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.* 2016 Sep 29;375(13):1221–30.

61. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):591–601.
62. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G, et al. Persistent Recovery of Normal Left Ventricular Function and Dimension in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy During Long-Term Follow-up: Does Real Healing Exist? *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2015 Jan 9;4(1):e001504.
63. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Jan 5;393(10166):61–73.

# Serment d'Hippocrate

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 leurs familles dans l'adversité.

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

## Abstract

**Background :** Left ventricular reverse remodelling (LVRR) is indicative of a favourable prognosis and early identification of patients with a high probability of responding to medical treatment is critical for the subsequent therapeutic strategy.

**Purpose :** In a single-centre retrospective study, we aimed to assess the prevalence of LVRR in a cohort of dilated cardiomyopathies (DCM) managed in a specialised centre, to compare its early or late occurrence and to investigate the presence of predictive factors for good or poor therapeutic response.

**Methods :** All patients managed at the Heart Failure Unit of the Bordeaux University Hospital between January 2011 and January 2020 with a recent diagnosis of dilated cardiomyopathy with LVEF  $\leq$  40 % were included. The primary endpoint was the occurrence of LVRR at 12 months, defined as an improvement in LVEF  $\geq$  10% associated with a reduction in LVEDD  $\geq$  10% or their respective normalisation. LVRR was also assessed at 6 months, allowing differentiation of its early or late occurrence.

**Results :** Out of 187 DCM included, the average age was  $50 \pm 14$  years, 64% were males. 61% were primary DCM and 39% secondary DCM. Initial severity was important with 65% of patients in NYHA class III-IV, 57% had LVEF  $\leq$  25% and 62% had associated right ventricular dysfunction. At 3 months, 84% of patients were on optimal dose of RAAS blockers, 73% on beta-blockers and 88% on MRAs. At 12 months, 73% of patients had met the primary endpoint. The cardiovascular event-free survival of these patients was significantly better ( $p < 0.0001$ ). In multivariate analysis, 3 factors were negatively associated with the occurrence of left ventricular reverse remodelling, familial aetiology (OR 0.09 [0.03-0.28],  $p < 0.001$ ), presence of LBBB (OR 0.31 [0.11-0.85],  $p = 0.023$ ) and high systolic pulmonary artery pressure (OR 0.95 [0.92-0.99],  $p = 0.012$ ) ; 1 factor was positively associated with reverse remodelling, higher haemoglobin level (OR 1.32 [1.02-1.70],  $p = 0.032$ ). The presence of LBBB was significantly higher in the late reverse remodelling group (40 vs. 16%,  $p = 0.003$ ). The initial severity of our patients did not compromise the occurrence of LVRR.

**Conclusion :** More than two thirds of the patients demonstrated LVRR, with a good prognosis as result. It appears important to allow time and focus on therapeutic optimisation before initiating invasive measures, apart from familial cardiomyopathy being the factor most strongly negatively associated with reverse remodelling in our study.

**Keywords :** dilated cardiomyopathy, left ventricular reverse remodelling, heart failure, prognosis, therapy

## Résumé

**Contexte :** Le remodelage inverse ventriculaire gauche est témoin d'un pronostic favorable et l'identification précoce des patients ayant une probabilité élevée de répondre au traitement médical est un enjeu majeur pour la stratégie thérapeutique qui va en suivre.

**Objectif :** À travers une étude monocentrique rétrospective nous cherchions à évaluer la prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche dans la cardiomyopathie dilatée, à comparer la survenue précoce ou tardive de celui-ci et à rechercher la présence de facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise réponse thérapeutique.

**Méthodes :** Ont été inclus tous les patients pris en charge à l'UTIC du CHU de Bordeaux entre Janvier 2011 et Janvier 2020 avec un diagnostic récent de cardiomyopathie dilatée à FEVG  $\leq 40$  %. Le critère de jugement principal était la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche à 12 mois, défini par une amélioration de la FEVG  $\geq 10\%$  associée à une réduction du DTDVG  $\geq 10$  % ou leur normalisation respective. Le remodelage inverse était également évalué à 6 mois, permettant de différencier son caractère précoce ou tardif.

**Résultats :** Sur les 187 CMD incluses, l'âge moyen était de  $50 \pm 14$  ans avec 64 % d'hommes. 61 % correspondaient à des CMD primitives et 39 % à des CMD secondaires. La sévérité initiale était conséquente avec 65 % des patients en classe NYHA III-IV, 57 % avaient une FEVG  $\leq 25$  % et 62 % une dysfonction ventriculaire droite associée. À 3 mois, 84 % des patients recevaient une dose optimale de bloqueurs du SRAA, 73 % pour les bêta-bloquants et 88 % pour les ARM. À 12 mois, 73 % des patients avaient atteint le critère de jugement principal. La survie sans événement cardio-vasculaire de ces patients était considérablement meilleure ( $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, 3 facteurs étaient associés négativement à la survenue d'un remodelage inverse ventriculaire gauche, l'étiologie familiale de la CMD (OR 0,09 [0,03-0,28],  $p < 0,001$ ), la présence d'un BBG (OR 0,31 [0,11-0,85],  $p = 0,023$ ) et un niveau élevé de PAPS (OR 0,95 [0,92-0,99],  $p = 0,012$ ) ; 1 facteur était associé positivement au remodelage inverse, à savoir un taux d'hémoglobine plus élevé (OR 1,32 [1,02-1,70],  $p = 0,032$ ). La présence d'un BBG était significativement plus importante dans le groupe de patients ayant eu un remodelage inverse tardif (40 vs. 16 %,  $p = 0,003$ ). La sévérité initiale de nos patients ne compromettait pas la survenue du remodelage inverse ventriculaire gauche.

**Conclusion :** La prévalence du remodelage inverse ventriculaire gauche était importante dans notre population, bénéficiant à plus de deux tiers des patients avec pour conséquence une faible survenue d'événements cardio-vasculaires graves. Il apparaît important de savoir se donner du temps et surtout de se concentrer sur l'optimisation thérapeutique avant d'initier des mesures invasives, en dehors des cardiopathies familiales apparaissant être le facteur le plus fortement associé négativement au remodelage inverse dans notre étude.

**Mots-clés :** cardiomyopathie dilatée, remodelage inverse ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, pronostic, thérapeutique