

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2018

N° 2018-93

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Cardiologie et Maladies Vasculaires

par

Pauline ETIENNE

née le 25 janvier 1990 à Brest (29)

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2018

---

**Etude GENECHOC :**  
**Identification des facteurs cliniques et génétiques modulant le risque**  
**rythmique chez les patients à fonction ventriculaire gauche altérée**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

## REMERCIEMENTS

---

**Au Professeur Vincent PROBST**, Directeur de Thèse : Merci de m'avoir encadrée pour ce travail de thèse et merci pour vos remarques et conseils toujours très avisés. J'admire votre rigueur et votre sens du travail.

**Au Professeur Jean-Noël TROCHU**, Président de Jury, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci pour votre accompagnement et votre soutien tout au long de cet internat.

**Au Professeur Thierry LE TOURNEAU** qui a gracieusement accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre pédagogie, particulièrement dans le domaine de l'échocardiographie.

**Au Professeur Stéphane BEZIEAU** : Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**Au Docteur Jean-Baptiste GOURRAUD** : Merci Jean-Baptiste de prendre part à ce jury de thèse. Merci pour tes conseils et ta bienveillance tout au long de mon internat. Tu auras été un exemple à suivre pour moi.

**Au Docteur Laurent DESPRETS** qui a initié ce travail avant moi : Merci Laurent de m'avoir transmis tous les conseils, données et informations dont j'avais besoin.

**A toute l'équipe de recherche clinique de l'institut du thorax** et en particulier à Swanny FOUCHARD, et à Emilie CONAN pour leur immense contribution à ce projet. Merci d'avoir pu répondre à toutes mes demandes et d'avoir été disponibles. **Merci également à tous les centres ayant participé à l'étude** pour leur travail si précieux de recueil de données.

**A Béatrice DELASALLE**, pour sa bienveillance et son aide essentielle pour l'analyse statistique des données recueillies.

**A toute l'équipe de cardiologie du CHU de Nantes, mais aussi du CHU de Bordeaux et du CHD de La Roche sur Yon :** Merci pour votre enseignement pendant ces années d'internat et les semaines qui restent. Un remerciement tout particulier aux infirmières et aide soignantes que l'on oublie trop souvent, et qui pourtant, nous apprennent tant.

**A tous les médecins** que j'ai eu la chance de croiser et côtoyer pendant mes études, ceux qui ont pris le temps de me former, ceux qui m'ont marquée par leur humanité et leurs compétences.

**A mes co-internes et ex-co-internes** déjà chefs ou installés : Merci d'avoir accompagné mes semestres d'internat. Une attention tout particulière à Mickael, mon co-interne de toujours !

**A mes parents et à Laure, ma sœur :** Parce que sans vous, je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir transmise la fibre médicale et la force du travail et de m'avoir soutenue à chaque instant.

**Aux copains brestois et non brestois,** et notamment à Aurélien, Manon, Maureen, Briec, Pierre-Simon, Nicolas, Guillaume, Audrey, Charlotte et Léa merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci de m'avoir supportée toutes ces années.

**A Antoine,** la plus belle rencontre de mon internat : merci d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

## TABLE DES MATIERES

---

<b>TABLE DES FIGURES et TABLEAUX.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Définition de l'insuffisance cardiaque .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Epidémiologie et mortalité de l'insuffisance cardiaque .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Physiopathologie de la mort subite par troubles du rythme ventriculaire dans l'insuffisance cardiaque .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Prévention de la mort subite dans l'insuffisance cardiaque .....</b>	<b>12</b>
A. Les traitements médicamenteux.....	12
B. Ablation par radiofréquence de tachycardie ventriculaire .....	13
C. Le défibrillateur automatique implantable (DAI) et le gilet défibrillateur .....	13
D. Limites des recommandations basées sur la FEVG pour l'implantation du DAI en prévention primaire .....	18
<b>5. Marqueurs du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque .....</b>	<b>20</b>
A. Marqueurs cliniques et biologiques .....	20
B. Marqueurs ECG et électrophysiologiques .....	21
C. Marqueurs du tonus autonome .....	24
D. Données d'imagerie .....	25
E. Score de risque .....	26
F. Marqueurs génétiques .....	26
<b>6. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>29</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>30</b>
<b>1. Design de l'étude .....</b>	<b>30</b>
<b>2. Population .....</b>	<b>30</b>
<b>3. Données cliniques recueillies .....</b>	<b>30</b>
<b>4. Prélèvement sanguin pour analyse génétique .....</b>	<b>32</b>
<b>5. Critère d'évaluation principal et suivi .....</b>	<b>32</b>
<b>6. Analyses statistiques.....</b>	<b>33</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>34</b>
<b>1. Population .....</b>	<b>34</b>
<b>2. Critère d'évaluation principal : survenue d'une thérapie appropriée par le DAI .....</b>	<b>39</b>
<b>3. Facteurs prédictifs de survenue de thérapies appropriées .....</b>	<b>41</b>
<b>4. Chocs inappropriés et troubles du rythme supraventriculaires au cours du suivi ...</b>	<b>45</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSION et PERSPECTIVES.....</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>55</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>65</b>

## TABLE DES FIGURES et TABLEAUX

---

Figure 1 : Cause de décès dans l'insuffisance cardiaque, en fonction du stade NYHA.....	9
Figure 2 (Adaptée de Tomaselli et al) : Hypothèse « multi-hit » de la physiopathologie de la mort subite cardiaque.....	12
Figure 3 : Exemple de défibrillateur automatique implantable double chambre.....	14
Figure 4 : Recommandations 2016 de l'ESC pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque.....	15
Figure 5 : Flow chart de l'étude GENECHOC.....	34
Figure 6 : Nombre d'inclusions par centre.....	35
Figure 7 : Répartition des patients en fonction de la date d'implantation du DAI.....	35
Figure 8 : Répartition des marques de DAI implantés.....	36
Figure 9 : Courbe de survie sans événement CMD vs CMI.....	41
Figure 10 : Courbe de survie sans événement « homme » vs « femme ».....	45
Tableau 1 : Principales études s'étant intéressées à l'intérêt du DAI dans l'IC-FEA.....	15
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population à l'implantation du DAI.....	37
Tableau 3 : Caractéristiques ECG à l'implantation.....	38
Tableau 4 : Résultats des explorations électrophysiologiques réalisées.....	38
Tableau 5 : Traitement en fin de suivi pour les patients du groupe « sans événement » et au moment de l'évènement pour les patients du groupe « avec évènement ».....	39
Tableau 6 : Caractéristiques des événements rythmiques du groupe « avec événement »...	40
Tableau 7 (1 <sup>ère</sup> partie) : Résultats de l'analyse univariée.....	42
Tableau 7 (2 <sup>ème</sup> partie) : Résultats de l'analyse univariée.....	43
Tableau 8 : Association entre FEVG et survenue de thérapies appropriées par le DAI après catégorisation en sous-classe de la FEVG.....	44
Tableau 9 : Résultats de l'analyse multivariée.....	44

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ARAI	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
ATP	<i>Antitachycardia pacing</i> = stimulation anti-tachycardique
Bpm	Battements par minute
BNP	Peptide natriurétique de type B
CEI	Choc électrique interne
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMI	Cardiomyopathie ischémique
CPV	Cardiopathie post valvulaire
DAI	Défibrillateur automatique implantable
ECG	Electrocardiogramme
EGM	<i>Electrogram</i> = signaux électriques endocavitaires
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Extrasystole ventriculaire
ETT	Echocardiographie
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FV	Fibrillation ventriculaire
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Insuffisance cardiaque
IC-FEA	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée
IC-FEMA	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée
IC-FEP	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MTWA	<i>Microvolt T-wave alternans</i>
NT-ProBNP	Fraction N-terminale du ProBNP
NYHA	New York Heart Association
SVP	Stimulation ventriculaire programmée
TV	Tachycardie ventriculaire
TVNS	Tachycardie ventriculaire non soutenue
VD	Ventricule droit

## INTRODUCTION

---

L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire chez les patients atteints d'une cardiopathie sévère avec dysfonction ventriculaire gauche est devenue habituelle. Cependant, le nombre de patients qui reçoivent un choc approprié et qui bénéficient donc réellement du DAI est limité. L'identification de facteurs prédictifs du risque rythmique autre que la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) permettrait une meilleure stratification de l'indication d'implantation de DAI.

### 1. Définition de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) correspond à une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle responsable d'une diminution du débit cardiaque et/ou d'une élévation des pressions intracardiaques au repos ou au stress<sup>1</sup>. Le cœur se retrouve alors dans l'incapacité à assumer dans des conditions normales un débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes. Les premières manifestations sont une limitation de la tolérance à l'effort puis apparaissent d'autres symptômes tels que la dyspnée ou la fatigue pour des efforts de moins en moins importants. L'évolution de la maladie est marquée par des épisodes de décompensation aiguë responsables d'hospitalisations fréquentes chez les personnes âgées.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque repose sur la présence de symptômes et signes cliniques, des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG), une élévation de certains marqueurs biologiques (concentration plasmatique de peptides natriurétiques : peptide natriurétique de type B (BNP) supérieur à 35 pg/ml ou fraction N-terminale du ProBNP (NT-ProBNP) supérieur à 125 pg/ml) et/ou des anomalies échocardiographiques<sup>1</sup>.

Cliniquement, la sévérité de l'insuffisance cardiaque est évaluée selon l'importance de la dyspnée en situation stable : on distingue ainsi 4 stades de gravité croissante (de I à IV) selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque (voir ANNEXE 1).

Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) classent l'insuffisance cardiaque en trois catégories :

- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP), communément appelée « insuffisance cardiaque diastolique » et caractérisée par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieure ou égale à 50%
- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée (IC-FEMA), pour laquelle la FEVG est comprise entre 40 et 49%
- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (IC-FEA), ou « insuffisance cardiaque systolique », qui se caractérise par une FEVG strictement inférieure à 40%.

Même si la présentation clinique des trois types d'insuffisance cardiaque est très voisine, le traitement se pose en termes très différents, bien codifié et efficace pour l'IC-FEA, avec notamment des traitements médicamenteux cherchant à lutter contre les conséquences neurohormonales de l'altération de la fraction d'éjection (activation du système rénine-angiotensine notamment), mais très limité pour les deux autres.

Le présent travail se focalisera sur l'IC-FEA.

## **2. Epidémiologie et mortalité de l'insuffisance cardiaque**

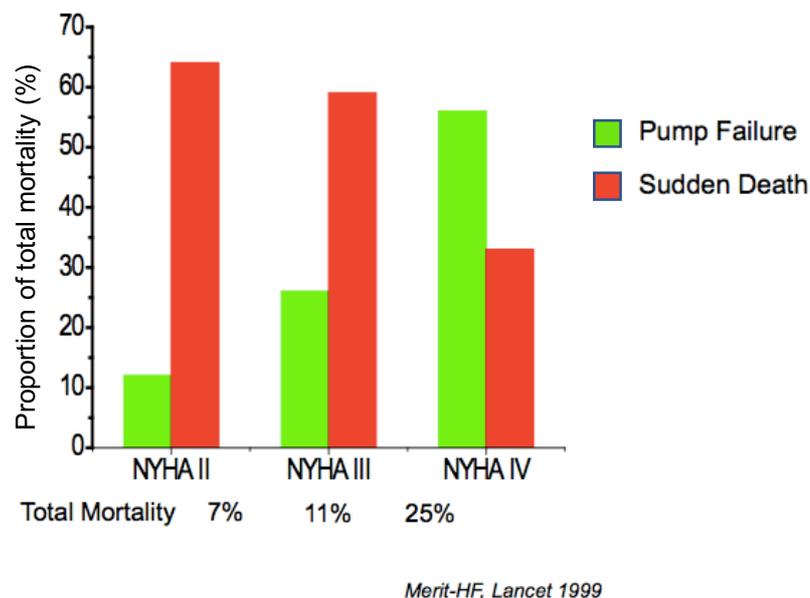
L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique. Sa prévalence est d'environ 1 à 2% de la population adulte dans les pays développés, et s'élève à plus de 10% chez les sujets âgés de plus de 70 ans<sup>2</sup>. Elle touche plus de 5,8 millions de personnes aux USA et plus de 23 millions dans le monde<sup>3,4</sup>.

La première cause d'insuffisance cardiaque dans les pays occidentaux est la cardiomyopathie ischémique (CMI), mais d'autres étiologies existent : cardiomyopathie dilatée primitive (CMD), cardiopathie hypertensive, valvulopathies, cardiopathie congénitale, fibrillation atriale, toxiques (alcool), myocardite...<sup>2</sup>

Grâce aux progrès thérapeutiques des dernières années, la survie des patients et le taux de réhospitalisations ont pu être améliorés dans l'IC-FEA<sup>5,6</sup>. Cependant, les maladies cardiovasculaires restent responsables chaque année de 17 millions de décès dans le monde. L'insuffisance cardiaque reste la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité cardiovasculaire avec près de 24 000

décès recensés en cause initiale en 2010 en France. Une fois le diagnostic d'insuffisance cardiaque posé, la survie est estimée à 50% à 5 ans et 10% à 10 ans<sup>3,4</sup>.

Chez les patients atteints d'IC-FEA, la majeure partie des décès est d'origine cardiovasculaire avec d'une part l'insuffisance circulatoire chronique due à la dysfonction ventriculaire gauche progressive (défaillance de la « pompe »), et d'autre part la mort subite, d'origine rythmique, survenant souvent chez des patients cliniquement stables et le plus souvent dans les premiers stades de la maladie<sup>7</sup>. En effet avec l'aggravation de la pathologie cardiaque, la part de décès liée aux morts subites diminue au profit de la déchéance myocardique progressive<sup>8-10</sup> : deux tiers des patients avec un stade fonctionnel II de la NYHA (New York Heart Association) meurent de mort subite contre seulement un tiers des patients au stade IV de la NYHA (voir Figure 1)<sup>10</sup>.



**Figure 1 : Cause de décès dans l'insuffisance cardiaque, en fonction du stade NYHA**

Dans l'insuffisance cardiaque, la mort subite serait en cause dans 20 à 50% des cas de décès<sup>11,12</sup>. Ainsi le risque de mort subite chez l'insuffisant cardiaque est 6 à 9 fois plus important que dans la population générale<sup>4</sup>. Ce risque est présent qu'il s'agisse d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou altérée. La mort subite d'origine cardiaque fait plus de décès par an en France que l'AVC, le SIDA et le cancer réunis.

### **3. Physiopathologie de la mort subite par troubles du rythme ventriculaire dans l'insuffisance cardiaque**

La mort subite se définit comme un « évènement fatal, inattendu et non traumatique, survenant dans l'heure suivant l'apparition d'éventuels symptômes chez un individu apparemment sain par ailleurs » (s'il n'y a pas eu de témoin à l'épisode, la définition s'applique si la victime était en bonne santé dans les 24H précédant l'évènement). On parle de mort subite d'origine cardiaque lorsqu'une cardiopathie congénitale ou acquise, potentiellement fatale était connue chez la victime OU qu'une autopsie a identifié une anomalie cardiaque ou vasculaire comme pouvant être responsable du décès OU qu'un examen post-mortem n'a pas identifié de causes extra-cardiaques évidentes et que donc un évènement rythmique paraît le plus probable<sup>13</sup>. L'incidence annuelle de la mort subite est d'environ un pour mille habitants en Europe soit environ 320 000 morts par an aux Etats Unis et entre 40 et 50 000 en France<sup>14,15</sup>.

La mort subite cardiaque est le plus souvent secondaire à la survenue d'une tachycardie (TV) ou d'une fibrillation ventriculaires (FV) mais peut également être due, généralement dans les stades avancés de l'insuffisance cardiaque, à une bradycardie/asystolie (par atteinte du système de conduction cardiaque, hyperkaliémie ou ischémie myocardique) ou une dissociation électromécanique (par embolie pulmonaire ou infarctus massif)<sup>16</sup>. Ces deux dernières étiologies étant plus fréquentes en cas de CMD qu'en cas de CMI. Il faut cependant savoir qu'en cas de dysfonction systolique dans les suites d'un infarctus, la mort subite par bradycardie/asystolie ou dissociation électromécanique est fréquente dans les 4 à 6 premières semaines après le syndrome coronarien (par rupture de la paroi ventriculaire infarctée ou récurrence d'infarctus notamment)<sup>17</sup>. Ces données sont importantes car ce sont elles qui influencent le choix des thérapies à utiliser pour prévenir la mort subite après l'infarctus (béta-bloquants et bloqueurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes versus défibrillateur automatique implantable). En effet le défibrillateur automatique implantable n'est efficace que sur les troubles du rythme choquables (fibrillation et tachycardie ventriculaires) alors que les traitements médicamenteux diminuent la mortalité par aggravation de l'insuffisance cardiaque et la mortalité subite.

Les mécanismes de la mort subite chez les patients insuffisants cardiaques sont complexes. Dans la CMI, cet évènement peut survenir dans deux situations différentes : l'ischémie myocardique aiguë et les altérations structurelles (cicatrice fibreuse) secondaires à

un infarctus du myocarde (IDM) ancien ou à une ischémie myocardique chronique<sup>18</sup>. La cicatrice d'infarctus constitue en effet une zone de conduction lente et d'hétérogénéité des périodes réfractaires favorisant la formation de circuits réentrants. Par ailleurs, l'infarctus du myocarde est associé à une destruction des fibres nerveuses sympathiques dans la zone infarctée et les segments adjacents responsable d'une réponse exagérée aux catécholamines<sup>19</sup>.

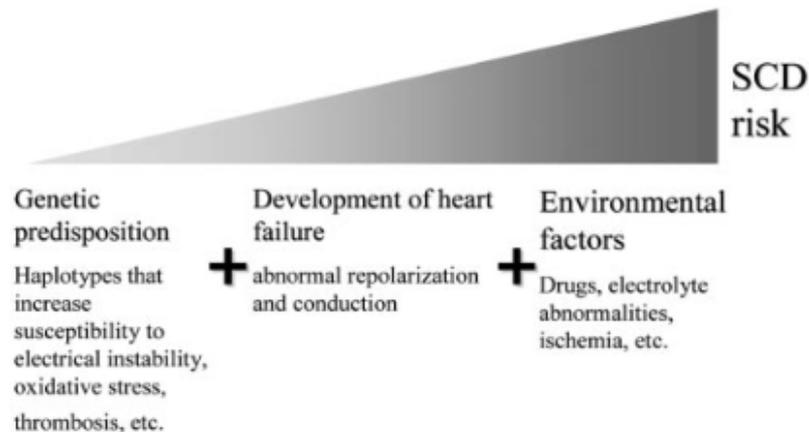
Dans la CMD, les troubles du rythme ventriculaires sont secondaires au remodelage ventriculaire. Contrairement à la CMI, il n'y a pas de cicatrice unique visible mais il existe de multiples aires de fibrose avec des degrés variables d'hypertrophie ou d'atrophie myocytaire<sup>20</sup>. Dans ce type de cardiopathie, les arythmies par réentrée sont responsables de seulement 50% des troubles du rythme ventriculaires, avec dans le reste des cas, des tachycardies ventriculaires secondaires à une activité déclenchée par post-dépolarisations précoces et tardives<sup>21</sup>.

Sur le plan électrophysiologique, on retrouve un allongement de la durée du potentiel d'action secondaire à une réduction des courants potassiques repolarisants, une altération de l'homéostasie calcique, et des anomalies de distribution des canaux des *gaps junctions* (responsable d'une altération de l'anisotropie)<sup>22</sup>. En pratique c'est surtout l'hétérogénéité régionale des propriétés électrophysiologiques cellulaires qui est source d'arythmies.

Enfin, il existe probablement des facteurs génétiques favorisant les troubles du rythme. Plusieurs études cliniques ont démontré une prédisposition familiale à la mort subite. Ainsi un antécédent familial de mort subite chez l'un des parents augmente ce risque de 80%<sup>23</sup>. Le risque de FV à la phase aiguë d'un infarctus est fortement augmenté en cas d'antécédent familial de mort subite cardiaque<sup>24</sup>. Une étude cas-témoin a elle démontré que le taux d'arrêts cardiaques chez des apparentés au premier degré de victimes de mort subite était 50% plus élevé que dans le groupe contrôle et était indépendant des autres facteurs de risque de mort subite<sup>25</sup>.

Selon le principe décrit par Coumel, ces éléments constituent un substrat qui, associé à des facteurs transitoires multiples et une modulation par le système nerveux sympathique participent au déclenchement d'une arythmie. Par analogie avec l'hypothèse « multi-hit » de la tumorigénèse, le mécanisme de survenue de la mort subite peut être décrit comme une empreinte génétique favorisant le développement d'arythmies (1<sup>er</sup> « hit »), précédant le développement d'une cardiopathie structurelle (2<sup>ème</sup> « hit ») auquel viennent s'ajouter des facteurs environnementaux (3<sup>ème</sup> « hit ») éventuellement modulés par des modificateurs du

risque d'origine génétique (Voir figure 2)<sup>22</sup>. Ces facteurs déclenchants environnementaux sont des événements dynamiques, difficiles à identifier mais parmi lesquels on peut retrouver l'ischémie aigue, l'hypokaliémie, ou le stress.



**Figure 2 (Adaptée de Tomaselli et al) : Hypothèse « multi-hit » de la physiopathologie de la mort subite cardiaque.**

#### **4. Prévention de la mort subite dans l'insuffisance cardiaque**

Plusieurs moyens thérapeutiques médicamenteux ou invasifs ont été proposés afin de tenter de prévenir la survenue de mort subite chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée.

##### **A. Les traitements médicamenteux**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARAII) ont démontré une réduction de la mortalité globale dans l'IC mais n'ont pas d'efficacité significative sur le taux de morts subites (études CONSENSUS, SOLVD, SAVE et CHARM)<sup>26-29</sup>.

En pratique, les bêtabloquants (avec les études MERIT HF, CIBIS II, CAPRICORN et COPERNICUS)<sup>10,30-32</sup> et les antialdostérones (avec les études RALES, et EPHEBUS)<sup>33,34</sup> étaient, jusqu'à récemment, les seuls médicaments à avoir démontré une réduction significative de l'incidence des décès par mort subite chez les patients insuffisants cardiaques. Dans l'étude CIBIS II, le taux de morts subites était en effet de 6,3% dans le groupe « Placebo » contre 3,6%

dans le groupe « Bisoprolol ». Avec les antialdostérones, le risque de mort subite était réduit de 21% (en risque relatif)<sup>30</sup>.

L'association valsartan/sacubitril constitue un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque associant un ARAlI et le sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, dont l'action permet d'augmenter la concentration en peptides natriurétiques dans l'organisme. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en 2015 dans l'IC-FEA symptomatique. Cette nouvelle molécule permet non seulement de diminuer le nombre d'hospitalisations et d'améliorer la qualité de vie mais diminue également le nombre de décès toutes causes (17% dans le groupe « Valsartan/sacubitril » versus 19,8% dans le groupe « Enalapril » ; HR 0,84 ; IC 95% 0,76-0,93 ; p<0,001) et le nombre de décès d'origine cardiovasculaire avec un effet sur la mort subite : la mort subite a contribué à 45% des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 20% chez les patients traités par l'association valsartan/sacubitril en comparaison aux patients traités par Enalapril (HR 0,80 ; p=0,0082)<sup>35</sup>. Il s'ajoute donc à l'arsenal thérapeutique déjà disponible pour la prévention de la mort subite dans l'IC-FEA.

L'amiodarone quant à elle diminue le risque rythmique et de mort subite mais a peu voire pas d'efficacité sur la mortalité globale<sup>36-39</sup>. En pratique, elle peut être utilisée pour traiter les arythmies ventriculaires symptomatiques mais peut défavorablement affecter le pronostic, en particulier chez les patients avec une insuffisance cardiaque sévère. Les autres antiarythmiques doivent être évités.

## **B. Ablation par radiofréquence de tachycardie ventriculaire**

L'ablation par radiofréquence du foyer d'arythmie peut être discuté chez les patients présentant des arythmies ventriculaires récidivantes<sup>13</sup>. Elle n'a pas d'effet sur la mortalité mais permet de réduire le nombre d'évènements ventriculaires et notamment les chocs appropriés améliorant ainsi la qualité de vie<sup>40-42</sup>.

## **C. Le défibrillateur automatique implantable (DAI) et le gilet défibrillateur**

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) (voir Figure 3) reste le traitement le plus efficace pour prévenir la mort subite que ce soit dans la CMD ou la CMI, avec une supériorité par rapport au traitement médical.



**Figure 3 : Exemple de défibrillateur automatique implantable double chambre.**

En 1956 est rapporté le premier cas d'arrêt de fibrillation ventriculaire (FV) chez l'homme grâce à un choc électrique externe. Michel Mirowski a mis au point en 1978 le premier défibrillateur implantable chez le chien, et la première implantation chez l'homme fut rapportée en 1980 à Baltimore. Le fonctionnement du DAI est expliqué en ANNEXE 2.

Les recommandations européennes actuelles préconisent l'implantation d'un DAI dans l'IC dans les situations suivantes (voir Figure 4)<sup>13</sup> :

- En prévention secondaire en cas de survenue d'une arythmie ventriculaire entraînant une instabilité hémodynamique chez un patient ayant une espérance de vie supérieure à un an et un bon statut fonctionnel (recommandation de grade IA).
- En prévention primaire lorsque la FEVG est inférieure ou égale à 35% chez un patient stade II ou III de la NYHA, sous traitement médical optimal depuis au moins 3 mois, en bon état général et avec une espérance de vie supérieure à un an. Dans la cardiopathie ischémique, il faut confirmer l'altération de la FEVG à distance de l'infarctus (au moins 6 semaines après l'évènement) (Recommandation de grade IA dans la cardiopathie ischémique et IB dans la cardiopathie non ischémique).

Recommendations for implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure			
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Secondary prevention</b> An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A	223-226
<b>Primary prevention</b> An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II-III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have:			
• IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below).	I	A	149, 156, 227
• DCM.	I	B	156, 157, 227
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A	158, 228
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C	229-233
Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed.	IIa	B	234-238
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.	IIb	C	239-241

CAD = coronary artery disease; CRT = cardiac resynchronization therapy; DCM = dilated cardiomyopathy; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; IHD = ischaemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Heart Association, OMT = optimal medical therapy.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

**Figure 4 : Recommandations 2016 de l'ESC pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans l'insuffisance cardiaque**

Ces recommandations reposent sur un ensemble d'études contrôlées et randomisées ayant démontré l'intérêt du DAI dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (voir Tableau 1).

Référence	Année	Nom de l'étude	Population à l'étude	Patients (n)	FEVG à l'inclusion (%)	Suivi moyen (mois)	Mortalité toute causes (RR)	IC 95%
Moss <i>et al.</i> , 1996	1996	MADIT I	IDM (>21j) + dysfonction VG + épisodes TV non soutenue + TV inducible à l'EEP + NYHA I, II, III	196	≤ 35	27	0,41	[0,24-0,69]
Bigger, 1997	1997	CABG-PATCH	Pontage aorto-coronarien + à risque de mort subite cardiaque	900	≤ 35	32	1,08	[0,85-1,38]
Moss <i>et al.</i> , 2002	2002	MADIT II	IDM (>30j) + dysfonction VG avancée	1232	≤ 30	20	0,71	[0,56-0,92]
Bänsch <i>et al.</i> , 2002	2002	CAT	CMD non ischémique + FEVG altérée + sans TV symptomatique documentée + NYHA II, III	104	≤ 30	23	2,16	[0,41-11,28]
Strickberger <i>et al.</i> , 2003	2003	AMIOVIRT	CMD non ischémique + TV asymptomatique non soutenue + NYHA I-III	103	≤ 35	24	0,87	[0,32-2,42]
Hohnloser <i>et al.</i> , 2004	2004	DINAMIT	IDM récent (6-40j) + FEVG altérée + diminution de la variabilité sinusale	674	≤ 35	30	1,1	[0,80-1,52]
Kadish <i>et al.</i> , 2004	2004	DEFINITE	CMD non ischémique + dysfonction VG légère à modérée	458	≤ 35	29	0,7	[0,45-1,09]
Bristow <i>et al.</i> , 2004	2004	COMPANION	Etiologie ischémique ou non, QRS ≥ 120 ms, NYHA III-IV	1520	≤ 35	16	0,64	[0,48-0,86]
Bardy <i>et al.</i> , 2005	2005	SCD-HeFT	IC légère à modérée, étiologie ischémique ou non, NYHA II-III	2521	≤ 35	Médiane : 45,5	0,77	[0,66-0,89]
Steinbeck <i>et al.</i> , 2009	2009	IRIS	IDM récent (≤31j) + marqueur de risque élevé	898	≤ 40	37	1,01	[0,80-1,26]
Køber <i>et al.</i> , 2016	2016	DANISH	IC systolique symptomatique, non ischémique	1116	≤ 35	Médiane : 67,6	0,87	[0,68-1,12]

**Tableau 1 : Principales études s'étant intéressées à l'intérêt du DAI dans l'IC-FA.**

Les premières études réalisées ont d'abord démontré l'intérêt du DAI dans la CMI avec une réduction relative de la mortalité toute cause de 43% (études MADIT I, MADIT II), et de la mortalité par arythmie/mort subite de 64% par rapport au groupe placebo et cela sans augmentation significative de la mortalité non rythmique<sup>43,44</sup>. Les études COMPANION et SCD-HeFT ont confirmé cette efficacité du DAI dans une population mixte de CMD et CMI<sup>38,45</sup>. Dans cette dernière, il n'avait pas été démontré d'efficacité significative de l'amiodarone.

En revanche, il n'a pas été démontré de bénéfice en faveur des DAI chez les patients en phase précoce post-infarctus du myocarde (études DINAMIT et IRIS)<sup>46,47</sup>. De même, pour les patients candidats à un pontage aorto-coronarien (étude CABG-PATCH), les résultats n'étaient pas en faveur du DAI<sup>48</sup>.

Alors que l'intérêt du DAI dans la CMI apparaît clair, les résultats des études dans la cardiopathie non ischémique sont plus mitigés. Ainsi, les études CAT et AMIOVIRT n'ont pas montré de diminution significative de la mortalité dans le groupe DAI mais ces études ont été arrêtées précocement en raison d'un taux de décès faible et d'un manque de puissance statistique<sup>49,50</sup>. Dans l'étude SCD-HeFT alors qu'il existait une diminution significative de la mortalité totale dans la population totale (CMD et CMI), l'analyse en sous-groupe des patients atteints de CMD ne montrait pas d'intérêt du DAI sur la mortalité totale dans cette population<sup>38</sup>. L'étude DEFINITE a elle montré une réduction absolue de la mortalité de 6,2 % (résultat non significatif) mais avec une diminution significative de la mortalité subite<sup>51</sup>. L'étude DANISH a apporté un élément de plus dans la controverse. Dans cette étude, les auteurs ont montré une diminution de 50% (en risque relatif) du taux de morts subites mais pas de diminution significative de la mortalité toutes causes dans le groupe « DAI » par rapport au groupe « Placebo » dans une population de patients atteints de CMD avec FEVG < 35%<sup>52</sup>. Sur les analyses en sous-groupe, il existait en revanche un bénéfice du DAI sur la mortalité totale chez les patients les plus jeunes (<68 ans). A la lumière de ces résultats il faut probablement privilégier les patients ayant un risque de décès de cause non rythmique faible et donc les individus jeunes et avec peu de comorbidités. Le manque de significativité de DANISH peut s'expliquer par les progrès réalisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (médicaments et resynchronisation) : dans cette étude le pourcentage de patients ayant un traitement médical optimal était en effet plus haut que dans les études précédentes. Les résultats de méta analyses montrent malgré tout un intérêt du DAI en prévention primaire

dans la cardiopathie non ischémique avec une réduction de la mortalité globale (HR 0,77 ; IC95% [0,64 ; 0,91]) et du taux de morts subites<sup>53-56</sup>.

Enfin, il est important de noter que des analyses ont montré un rapport coût/efficacité favorable du DAI<sup>57</sup> et que l'extension du suivi des patients inclus dans MADIT II confirme le bénéfice à long terme (à 7-8 ans)<sup>58</sup>. Par ailleurs, le DAI n'est pas recommandé chez les patients en insuffisance cardiaque avancée (stade IV NYHA) car ces patients ont une espérance de vie limitée et sont plus à risque de décès non rythmique par défaillance de la pompe cardiaque.

Les résultats de ces différentes études nous montrent surtout l'importance d'une bonne sélection des patients pouvant bénéficier du DAI et donc d'une bonne stratification du risque afin de ne pas priver les patients à risque d'une prévention efficace et de ne pas équiper des patients inutilement (et donc de les exposer inutilement aux complications du DAI). En effet, l'implantation d'un DAI n'est pas un acte anodin que ce soit en termes de risques pour le patient ou de coût pour la société. Plusieurs complications peuvent survenir que ce soit au moment de l'implantation (pneumothorax, hématome de loge, tamponnade, déplacement de sonde) ou à distance (infection de loge, endocardite sur matériel, chocs inappropriés, dysfonctions de sondes). Une étude récente réalisée sur plus de 3000 patients porteurs d'un DAI simple, double ou triple chambre a rapporté une incidence cumulée sur 12 ans de 20% de chocs inappropriés, 6% d'infections de sondes et 17% de dysfonctions de sonde<sup>59</sup>. Le coût du dispositif varie entre 10 et 15 000 euros en fonction du type de matériel implanté (nombre de sondes notamment).

L'efficacité du DAI sur la mortalité totale et le taux de morts subites dépend surtout d'une bonne sélection des patients en amont.

### **Quelques mots sur le défibrillateur cardiaque portable**

Un gilet défibrillateur (« Life Vest® » : électrodes et patchs de défibrillation reliés à une veste portable) peut-être proposé aux patients dans les 6 semaines de post-infarctus ou dans la période de 3 mois de titration des traitements dans les CMD/CMI avant de réévaluer la FEVG et de valider ou non l'implantation d'un DAI. Il peut également être indiqué de façon transitoire en cas de complication du DAI (infection sur sonde) nécessitant l'explantation ou l'inactivation du matériel dans l'attente d'une réimplantation. Plusieurs séries de patients et

registres ont évalué ce dispositif et ont montré sa capacité à identifier et traiter avec succès une arythmie ventriculaire au prix d'un nombre non négligeable de chocs inappropriés<sup>60-62</sup>. Une seule étude contrôlée randomisée a été réalisée et a étudié l'intérêt de la Life Vest® en cas de FEVG altérée dans les 90 jours suivant l'infarctus. Les résultats présentés au congrès de l'ACC 2018 sont controversés puisque, bien qu'il diminue la mortalité toute cause par rapport au groupe contrôle, le gilet défibrillateur n'avait pas d'effet sur la mort subite sans explication évidente. Il s'agit donc d'un dispositif théoriquement séduisant mais qui doit encore faire ses preuves.

#### **D. Limites des recommandations basées sur la FEVG pour l'implantation du DAI en prévention primaire**

Les recommandations placent la FEVG comme le critère principal faisant décider de l'implantation ou non d'un DAI. La FEVG altérée est en effet le marqueur le plus fort et le plus étudié pour prédire la survenue d'une mort subite chez des patients porteurs d'une cardiopathie structurale, quel qu'en soit la cause. Déjà dans les années 80, le Groupe de Recherche Multicentrique sur le post infarctus avait démontré qu'une FEVG inférieure à 40% était un prédicteur indépendant de mortalité<sup>63</sup>. Des études plus récentes ont confirmé cette association. Dans l'étude ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), le risque relatif de mortalité d'origine cardiaque était de 2,5 dans le groupe FEVG 35-50% par rapport au groupe avec une FEVG supérieure à 50%, alors que dans le groupe avec FEVG inférieure à 35% , le risque relatif était de 7,3<sup>64</sup>. Dans l'étude MADIT-II, les patients inclus (patients avec une FEVG inférieure à 30%) avaient un risque annuel de mort subite de 5,5%<sup>44</sup> alors que les patients ayant une FEVG supérieure à 35% en post infarctus ont un risque annuel estimé à 1,8%<sup>65</sup>.

Ainsi, la FEVG est un critère d'évaluation simple utilisé comme critère de sélection principal dans la majorité des grandes études. Pourtant l'utilisation de ce critère seul présente de nombreuses limitations :

- La FEVG dépend des conditions de charge et de la fréquence cardiaque, elle manque donc de précision et a de plus une faible reproductibilité d'un opérateur à l'autre.

- La FEVG est un bon prédicteur de mortalité mais est plutôt corrélée à la mortalité cardiaque totale qu'à la mortalité subite<sup>65</sup>. La « spécificité » de la FEVG pour le risque de mort subite est faible puisqu'elle est aussi un marqueur de mortalité globale.
- L'analyse des populations victimes de mort subite montre que les patients avec FEVG altérée ne constituent qu'une minorité de ces populations<sup>66</sup>. Dans une étude de 2005 évaluant la contribution de la dysfonction ventriculaire gauche sur la survenue de morts subites dans la population générale, la FEVG était normale dans près de la moitié des cas de morts subites<sup>67</sup>. Puisque la majorité des patients survivants après un infarctus garde une FEVG préservée ou seulement modérément altérée, la plupart des mort subites survient finalement dans cette catégorie de patients. Ainsi, dans une étude ayant inclus 2130 patients en post infarctus, 67% des cas de mort subite sont survenus chez des patients ayant une FEVG supérieure à 35% malgré une incidence plus faible de la mort subite dans ce groupe (1,8 vs 7,5% des patients avec FEVG > 35%)<sup>65</sup>. Par ailleurs, bien que l'on ait longtemps pensé que les patients atteints d'insuffisance cardiaque diastolique avaient un risque de mort subite faible, des études ont montré que le risque n'était pas négligeable dans cette population<sup>68,69</sup>.
- L'incidence des évènements ventriculaires mortels reste faible dans cette population de patients. Ainsi, le taux de morts subites dans la population de patients avec FEVG < 30% (groupe contrôle) était de l'ordre de 10% dans l'étude MADIT II, ce qui veut dire que 9 patients sur 10 ne bénéficient pas du DAI, tout en étant malgré tout exposés aux risques de complications liés à un tel appareillage (dysfonctionnement de sondes, infection de matériel, et chocs inappropriés) qui grèvent la morbidité de ces patients fragiles<sup>44</sup>.

Ainsi la valeur prédictive de la FEVG pour la survenue d'évènements rythmiques létaux est limitée. Une méta-analyse publiée en 2001 retrouvait respectivement une sensibilité et une spécificité de la FEVG de 59 et 78% pour la survenue d'évènements ventriculaires majeurs<sup>70</sup>. L'implantation d'un DAI en prévention primaire basée uniquement sur la FEVG conduit donc à appareiller certains patients par excès et à en priver d'autres d'une prévention efficace et utile. D'ailleurs les limites des recommandations actuelles sont soulignées par la faible adhésion des praticiens à ces préconisations dans leur pratique quotidienne<sup>71</sup>.

## 5. Marqueurs du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque

Compte tenu des limitations des recommandations basées sur la FEVG, de nombreux autres paramètres non invasifs ont été proposés comme marqueurs du risque de mort subite dans l'IC.

### A. Marqueurs cliniques et biologiques

#### *Dyspnée et classe fonctionnelle NYHA*

Bien que la mortalité totale des patients en classe III de la NYHA soit plus élevée que celle des patients en classe I ou II, le taux de chocs appropriés est comparable dans les trois groupes, avec une incidence faible de mort subite non traitée par le DAI quel que soit la classe NYHA<sup>72</sup>.

#### *Comorbidités*

En présence de comorbidités (pathologies vasculaires, insuffisance rénale, valvulopathies, BPCO, anémie, diabète), le rapport du taux de morts subites sur le taux de morts non subites diminue de façon importante, réduisant alors le bénéfice d'un DAI. Des scores de prédiction basés sur la fragilité des patients ont ainsi été proposés<sup>8,73</sup>. Des facteurs tels que l'âge, le sexe, la pression artérielle, les capacités d'exercice, le stade NYHA, la FEVG, la natrémie, la fonction rénale, le taux de BNP/NTproBNP sont intéressants à prendre en considération avant de décider de l'implantation d'un DAI<sup>74,75</sup>. Ainsi, une méta-analyse a démontré l'absence de bénéfice sur la survie de l'implantation d'un DAI en prévention primaire dans une population de patients atteints de CMD ou CMI avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>-2</sup> (HR 0,80 ; IC 95% 0,24-1,53)<sup>76</sup>.

#### *Antécédent de fibrillation atriale ou flutter atrial*

Dans une population de patients implantés d'un DAI en prévention secondaire, l'antécédent d'arythmie supraventriculaire apparaissait comme le critère le plus fort pour prédire le risque de récurrence d'arythmie ventriculaire avec un *hazard ratio* à 2,1<sup>77</sup>.

#### *Biomarqueurs*

L'utilisation des biomarqueurs du stress myocardique ou de la fibrose (peptides natriurétiques, troponine, galectine 3...) permet d'identifier les patients ayant les cardiopathies les plus sévères et donc d'identifier les patients qui ne bénéficieront pas du DAI en raison d'un risque de décès non rythmique important lié à la progression de l'insuffisance cardiaque. Le taux de BNP est un paramètre prédictif fort et indépendant du risque de mort subite<sup>78</sup> mais le taux de peptides natriurétiques est mieux corrélé au risque de décès par défaillance de la pompe cardiaque qu'au risque de décès par mort subite<sup>79</sup>. Dans l'étude DANISH, les patients randomisés dans le groupe DAI ayant un taux de NT-ProBNP supérieur à 1177 pg/ml avaient un taux de mortalité toutes causes similaires à ceux du groupe contrôle alors que la mortalité était plus faible dans le groupe de patients avec un DAI mais un taux de NT-ProBNP inférieur à 1177 pg/ml<sup>52</sup>. Ces marqueurs permettent donc d'identifier les patients ayant un risque excessif de décès résultant d'autres causes et qui ne tireront alors pas de bénéfices du DAI.

## **B. Marqueurs ECG et électrophysiologiques**

L'intérêt des différents paramètres ECG dans la stratification du risque rythmique chez les patients atteints de CMD a été évalué dans une large méta-analyse de Goldberger et al. publiée en 2014 et regroupant 6088 patients issus de 45 études<sup>80</sup>. D'après cette étude, les paramètres électriques les plus intéressants seraient la fragmentation des QRS et la présence de MTWA. Les autres paramètres avaient des *odds ratio* entre 1,5 et 3 suggérant des valeurs prédictives faibles. Nous développons ci-après chacun des paramètres électrocardiographiques et électrophysiologiques étudiés dans la littérature.

### *Hyperexcitabilité ventriculaire*

Sur ce point, les études rapportent des résultats contradictoires. Il y a plus de 20 ans, le Groupe de Recherche Multicentrique sur le post infarctus rapportait qu'un nombre d'extrasystoles ventriculaires (ESV) supérieur à 10 par heure était un critère prédictif indépendant de mortalité après infarctus<sup>63</sup>. Alors que certaines études ont démontré que des ESV fréquentes (supérieures à 10 par heure) à la phase aiguë de l'infarctus étaient prédictives à la fois du risque de décès toute cause et du risque de mort subite<sup>81</sup>, d'autres ont montré que les salves de tachycardies ventriculaires non soutenues (TVNS) au Holter-ECG étaient

prédictives d'évènements rythmiques alors que les ESV fréquentes étaient plutôt prédictives de la mortalité non rythmique<sup>65,82,83</sup>. Un dernier groupe d'études n'a pas retrouvé d'association entre la présence de TVNS et la survenue de FV ou de TV soutenue symptomatique pendant le suivi<sup>84</sup>.

#### *Largeur des QRS*

Sur ce point aussi, les données sont contradictoires. Alors que certaines analyses retrouvent que la présence de QRS élargis à l'ECG de repos est significativement associée à la mortalité totale et au risque rythmique avec un *hazard ratio* autour de 1,5<sup>80,85,86</sup> d'autres études ne retrouvent pas d'association entre QRS larges et évènements rythmiques<sup>84,87</sup>.

#### *Fluctuations de la morphologie et de l'amplitude de l'onde T (Microvolt T-wave alternans MTWA)*

Ce phénomène fréquence-dépendant est le résultat d'un transport anormal du calcium intracellulaire. Il a ainsi été démontré qu'une alternance de l'onde T supérieure ou égale à 60  $\mu\text{V}$  à l'effort ou sur une mesure ambulatoire de l'ECG était associée à un risque plus élevé de mort subite ou de décès d'origine cardiovasculaire<sup>88</sup>. Cet indicateur a une bonne valeur prédictive négative surtout quand il est associé à une SVP négative, mais il s'agit surtout d'exclure les patients qui bénéficieront moins du DAI<sup>89-93</sup>. Ainsi dans une étude ayant inclus des patients implantés d'un DAI pour une cardiopathie ischémique avec FEVG inférieure à 30%, le critère composite de mortalité toute cause et tachycardie/fibrillation ventriculaire est survenu chez seulement 2 à 3% des patients ayant un test de TWA négatif<sup>94</sup>. Dans la méta-analyse de Goldberger, la présence de MTWA était un fort prédicteur d'évènements rythmiques avec un *odds ratio* à 4,66 (IC95% 2,55-8,53,  $p < 0,001$ )<sup>80</sup>. La corrélation entre MTWA et arythmies serait plus forte chez les patients sous traitement bêtabloquant<sup>95</sup>. A noter cependant que le TWA ne peut être mesuré chez les patients en FA ou présentant de nombreuses ESV.

#### *Fragmentation des QRS*

Peu d'études ont analysé ce paramètre. D'après l'étude de Goldberger, la présence de QRS fragmentés est un fort marqueur prédictif d'évènements rythmiques avec un *odds ratio* à 6,73 (IC 95% 3,85\_11,76,  $p < 0,001$ )<sup>80</sup>.

### *Intervalle Tpe*

Il correspond à l'intervalle entre le sommet et la fin de l'onde T à l'ECG. Il est le reflet de l'hétérogénéité de la repolarisation au sein du myocarde. Un intervalle Tpe prolongé serait associé à un risque augmenté de mort subite dans la population générale<sup>96,97</sup>. Dans une étude de 305 patients, l'équipe de Rosenthal a démontré que l'intervalle Tpe corrigé (Tpec) permettait de prédire de façon indépendante la survenue de TV et FV et la mortalité totale dans une population de patients implantés d'un DAI en prévention primaire pour FEVG altérée. Pour chaque augmentation de 10 ms de l'intervalle Tpec, il y avait une augmentation de 20% du risque de survenue de TV et FV (HR 1,20 ; IC 95% 1,08-1,33 ; p=0,001) et une augmentation de 12% de la mortalité totale (HR 1,12 ; IC 95% 1,02-1,23 ; p=0,02)<sup>98</sup>. Il faut malgré tout noter que dans cette étude, le taux d'évènements restait élevé même dans le groupe de patients ayant un intervalle Tpe faible : taux d'évènements ventriculaires (TV/FV) de 10% et taux de mortalité de 18% dans le premier tertile de patients (intervalle Tpec < 98,5 ms). D'autres études sont donc nécessaires pour affiner les valeurs seuils de Tpe avant de permettre son utilisation dans la stratification du risque rythmique chez nos patients.

### *Potentiels tardifs ventriculaires*

L'infarctus du myocarde est responsable d'une fragmentation et d'un allongement de l'activation myocardique se traduisant par la présence de signaux de faible amplitude ou « potentiels tardifs » visibles à la fin du QRS lorsque l'on moyenne plusieurs QRS en amplifiant le signal et en réduisant le bruit. Puisque l'on sait qu'une activation myocardique retardée et prolongée facilite les rentrées, il a été suggéré que la présence de potentiels tardifs ventriculaires (durée de QRS filtré supérieur à 114 ms notamment) était prédictive d'un risque rythmique augmenté en post-infarctus. Plusieurs études ont conforté cette hypothèse<sup>84,99-101</sup>. Cependant les résultats d'études récentes sont plus mitigés<sup>83,92,102</sup>.

### *Induction de tachycardie (TV) ou de fibrillation ventriculaire (FV) lors d'une stimulation ventriculaire programmée (SVP)*

Cet examen consiste à déclencher une à trois extrasystoles de précocité croissante sur deux sites du ventricule droit (généralement l'apex et la chambre de chasse du ventricule droit) avec des cycles de base de deux fréquences différentes. N'importe quelle arythmie

ventriculaire déclenchée ne constitue pas un résultat positif. Il faut prendre en considération le type (TV polymorphe, TV monomorphe, FV) et la durée (soutenue ou non) de l'arythmie induite, ainsi que son mode de déclenchement. Ce test a démontré son intérêt dans la sélection des patients pouvant bénéficier d'un DAI en prévention primaire : dans la CMI<sup>103-105</sup> mais aussi dans la CMD<sup>106</sup>. Dans l'étude MUSTT, 2202 patients coronariens avec une FEVG inférieure à 40% et des TVNS asymptomatiques ont été inclus. 704 patients ont présenté un trouble du rythme ventriculaire inductible lors de l'examen. Une SVP positive était associée à une augmentation significative de la mortalité totale et du taux de morts subites. Il est important de noter que le taux de décès d'origine rythmique ou d'arrêts cardiaques chez les patients non inductibles était de 12 et 24% à 2 et 5 ans de suivi respectivement indiquant que les patients non inductibles n'avaient pas un risque nul. La valeur prédictive négative de cet examen est faible, constituant la principale limitation du test. Par ailleurs, une étude réalisée par Daubert et al sur la population de MADIT II a montré des résultats contradictoires : les patients inductibles lors de la SVP avaient un risque augmenté de TV, mais un risque moindre de FV par rapport aux patients non inductibles, les patients non inductibles ayant par ailleurs un taux non négligeable d'évènements rythmiques (TV et FV). Dans cette étude multicentrique, les protocoles de SVP n'étaient pas standardisés, pouvant expliquer ces données discordantes<sup>107</sup>.

### **C. Marqueurs du tonus autonome**

Une altération de la balance du système nerveux autonome avec une diminution du tonus vagal et une augmentation relative du tonus sympathique est considéré comme un facteur de risque rythmique. Plusieurs tests de dysautonomie ont été étudiés : variabilité de la fréquence cardiaque (déviations standard de tous les battements normaux sur une période donnée), turbulence de la fréquence cardiaque (capacité de décélération de la fréquence cardiaque, oscillation à court terme du cycle cardiaque après une ESV spontanée), sensibilité du baroréflexe (adaptation de l'intervalle RR aux changements de pression artérielle). Ces paramètres n'ont pas montré d'intérêt ou en tout cas des résultats discordants selon les études<sup>65,80,84,108,109</sup>. Effectivement ils sont surtout associés à un risque de mortalité non subite. Une récupération incomplète du tonus autonome après un infarctus serait en revanche associée à une augmentation du risque d'évènements rythmiques<sup>110</sup>.

## D. Données d'imagerie

### *Strain myocardique*

La FEVG n'est pas un bon reflet de la contractilité myocardique car elle dépend aussi d'autres paramètres tels que la pré-charge, ou la post-charge. Une diminution de la contractilité myocardique sans altération de la FEVG peut avoir un impact clinique significatif. L'évaluation de la contractilité myocardique à l'aide de la mesure de la déformation du myocarde (*strain*) en échocardiographie (ETT) ou en imagerie par résonance magnétique (IRM) pourrait alors avoir un intérêt. En pratique, les études réalisées montrent une association indépendante, mais modérée, entre altération du *strain* (strain longitudinal en ETT, et strain global en IRM) et arythmies ventriculaires avec des *odds ratio* de l'ordre de 1 à 1,5<sup>111-113</sup>. Par ailleurs la capacité de ce marqueur à différencier mortalité subite et mortalité liée à l'insuffisance cardiaque paraît peu probable.

### *Présence de fibrose myocardique en IRM*

La fibrose myocardique est une conséquence de l'augmentation de la formation de collagène dans la matrice extracellulaire et de la mort des cardiomyocytes. Elle est le résultat de l'activation du système rénine-angiotensine et du système adrénergique. Elle constitue un substrat pour les arythmies ventriculaires, notamment par réentrée. Elle peut être mise en évidence de manière non invasive par la présence d'un rehaussement tardif à l'IRM après injection de gadolinium. Plusieurs études ont montré une association entre rehaussement tardif à l'IRM et événements rythmiques (mort subite, ou thérapies appropriées par le DAI)<sup>111,114-116</sup>. Une méta analyse incluant 2850 patients a confirmé l'intérêt de ce marqueur sur la prédiction du risque d'évènements rythmiques que ce soit dans la CMD ou la CMI avec un *odds ratio* à 5,62 (IC95% [4,20 ; 7,51]. Le risque rythmique serait corrélé non seulement à la présence d'un rehaussement tardif mais également à son étendue<sup>117</sup>. Ce critère (et notamment la fibrose médioventriculaire) serait également pertinent dans une population de patients ayant une cardiopathie dilatée non ischémique et une FEVG supérieure à 40% avec une corrélation entre fibrose et mort subite d'autant plus forte que la FEVG est peu altérée<sup>118</sup>. Une nouvelle méthode d'évaluation de la fibrose interstitielle en IRM a été récemment développée et pourrait avoir son intérêt : il s'agit du *T1 mapping* qui permet d'estimer le

volume extracellulaire myocardique et donc le degré de fibrose. Il serait corrélé à la mortalité toute cause et à la survenue d'arythmies ventriculaires<sup>119,120</sup>. D'autres études seront cependant nécessaires afin d'évaluer son intérêt dans la stratification du risque et surtout de préciser la valeur ajoutée de ce marqueur par rapport à la mesure du rehaussement tardif après injection de gadolinium.

#### *Scintigraphie au 123-métaiodobenzylguanidine (MIBG)*

Cet examen permet d'évaluer la dysfonction du système nerveux autonome à l'aide de différentes mesures : ratio de fixation entre le cœur et le médiastin, défaut de fixation myocardique, taux élevé de *wash-out* du traceur. Un ratio de fixation cœur/médiastin inférieur à 1,6 serait associé à une augmentation du taux de décès toutes-causes et du risque de mort subite<sup>121,122</sup>. Ces études confortent l'hypothèse selon laquelle une altération du tonus autonome augmente le risque de mort subite.

### **E. Score de risque**

Les paramètres décrits ci-dessus ont surtout été étudiés dans la cardiopathie ischémique et malgré des résultats parfois intéressants n'ont jamais conduit à de nouvelles recommandations ou modifications de prises en charge. D'une manière générale, ils ont une faible valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative satisfaisante. Ils ont une sensibilité limitée et une faible spécificité : des résultats anormaux sont des marqueurs de risque de décès d'origine rythmique mais aussi non rythmique. Cela rend leur intérêt clinique limité. Cependant lorsqu'on les utilise de manière combinée à l'aide de scores, leur pertinence clinique augmente permettant de classer les patients en différents groupes selon le niveau de risque rythmique. Des algorithmes et des scores de prédiction de risque ont ainsi été proposés<sup>70,123,124</sup>.

Une autre difficulté est l'évolution dynamique du risque rythmique au cours du temps, influencé par le remodelage ventriculaire, les épisodes ischémiques, ou le développement d'insuffisance cardiaque notamment. Ainsi, le délai optimal pour la discussion d'un DAI en prévention primaire en post-infarctus est difficile à déterminer précisément.

### **F. Marqueurs génétiques**

Les avancées dans le domaine de la génétique pourraient constituer une approche innovante et intéressante. Comme expliqué précédemment (voir Paragraphe 3), de nombreuses études suggèrent une composante génétique dans la physiopathologie de la mort subite cardiaque<sup>23</sup>. Découvrir la nature de cette susceptibilité génétique permettrait de mieux appréhender le risque rythmique individuel.

#### *Polymorphismes génétiques et études d'association*

Un polymorphisme génétique correspond à une variation non pathologique de la séquence ADN. Environ 10 millions de polymorphismes sont répertoriés dans le génome humain soit 0,1 à 0,3% du génome. Les polymorphismes nucléotidiques simples (ou SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) correspondent à la variation d'une seule paire de bases. C'est le polymorphisme le plus fréquent : il touche une paire de bases sur 300 dans le génome humain.

Les études d'association génétique ont pour but d'identifier si certains polymorphismes génétiques sont associés à un caractère phénotypique particulier. En pratique, on cherche à comparer les différences de fréquence allélique des SNPs entre un groupe d'individus atteints d'une pathologie (« cas ») et un groupe d'individus « contrôles ». Ainsi, si certaines variations de SNPs sont plus fréquentes dans la population « cas », que dans la population « contrôle » dans des proportions statistiquement significatives, on peut émettre l'hypothèse qu'elles sont associées à la pathologie étudiée. Deux approches sont alors possibles. On peut tester des SNPs sélectionnés car localisés à proximité de gènes impliqués dans une voie physiopathologique de la pathologie étudiée. Il s'agit alors d'une approche « gène candidat », avec une analyse des SNPs orientée par ce que l'on recherche. L'autre approche consiste à interroger sans a priori un grand nombre de SNPs (entre 100 000 et 600 000) répartis sur l'ensemble du génome. Cette technique est appelée GWAS (Genome-Wide Association Study).

#### *Etudes d'association et marqueurs du risque rythmique dans l'insuffisance cardiaque*

Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, certains polymorphismes génétiques ont pu être identifiés comme impliqués dans la survenue d'arythmies ventriculaires et de morts subites : polymorphisme dans le gène du récepteur bêta 1-adrénergique (p.Arg389Gly)<sup>125</sup>,

polymorphisme c.825C>T dans la protéine G du récepteur Béta 3 adrénergique<sup>126</sup>, polymorphisme p.Ser96Ala dans le gène *HRC* (Histidine-Rich calcium binding-protein)<sup>127</sup>, polymorphisme du gène *TGFBR1* impliqué dans la voie du TGFβ<sup>128</sup>... Ainsi des variations alléliques dans des gènes codant pour des voies de signalisation cellulaire, des canaux ioniques, des protéines de la cascade thrombotique ou les voies de survie cellulaire augmenteraient la survenue de mort subite dans l'insuffisance cardiaque et la cardiopathie ischémique<sup>129-131</sup>. Des SNPs dans des gènes impliqués dans le syndrome du QT long ont été décrits comme des facteurs favorisant l'allongement du QT et les arythmies ventriculaires induits par certains médicaments<sup>132-134</sup>. Enfin des polymorphismes dans des gènes codant pour *SCN5A* (impliqué dans le syndrome de Brugada), *KCNQ1* (impliqué dans le syndrome du QT long) ou pour la protéine *NOS1AP* ont été décrits comme étant associés au risque de mort subite dans la population générale<sup>132,135,136</sup>.

Néanmoins, les études réalisées dans le domaine de l'insuffisance cardiaque présentent de nombreux biais : les populations étudiées diffèrent en de nombreux points : combinaison de patients implantés d'un DAI en prévention primaire ou secondaire, présence de patients resynchronisés. De plus, plusieurs études ont été conduites sur de faibles effectifs. Enfin une étude de GWAS publiée en 2012 et réalisée sur un grand nombre de patients n'a pas retrouvé d'association significative entre un polymorphisme et le risque d'arythmies graves<sup>137</sup>. La valeur isolée d'un seul polymorphisme est faible et un modèle étudiant l'effet cumulé de centaines de variants serait nécessaire pour estimer le risque rythmique<sup>138</sup>. Beaucoup de progrès sont à attendre dans ce domaine<sup>139</sup>.

## **6. Objectifs de l'étude**

Le but de ce projet est d'améliorer la stratification du risque rythmique chez les patients insuffisants cardiaques en identifiant des marqueurs prédictifs d'évènements ventriculaires autres que la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans une large cohorte multicentrique de patients implantés d'un DAI en prévention primaire pour une cardiopathie à FEVG altérée (inférieure ou égale à 35%). La première partie de l'étude a consisté en la description clinique des patients avec recherche de facteurs cliniques prédictifs du risque rythmique. La deuxième partie consistera dans un deuxième temps à rechercher des polymorphismes génétiques permettant de prédire la survenue de troubles du rythme ventriculaires dans cette population.

## MATERIELS ET METHODES

---

### 1. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, nationale, multicentrique, rétrospective et prospective. 22 centres français ont participé au projet (voir ANNEXE 3). Les patients ont été inclus entre décembre 2009 et octobre 2017. Les derniers suivis ont eu lieu en mai 2018.

### 2. Population

Les patients inclus étaient des patients âgés de 18 ans ou plus et implantés en prévention primaire d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) simple ou double chambre pour une cardiopathie à FEVG altérée (inférieure ou égale à 35%) selon les recommandations de l'ESC. Il pouvait s'agir d'une cardiopathie ischémique (CMI), d'une cardiopathie dilatée primitive (CMD) ou d'une cardiopathie post valvulaire (CPV). Les patients étaient recrutés lors d'une consultation habituelle de contrôle du DAI après délivrance d'une information claire et appropriée et rédaction d'un consentement écrit (voir ANNEXE 4). Les patients qui n'avaient jamais reçu de thérapies appropriées par le DAI devaient avoir un suivi d'au moins 3 ans depuis l'implantation de l'appareil. Le suivi était ensuite poursuivi de façon prospective après l'inclusion dans l'étude.

Les critères d'exclusion étaient :

- Toute maladie cardiaque héréditaire (cardiomyopathie hypertrophique, dysplasie arythmogène du ventricule droit, syndrome du QT long congénital, syndrome de Brugada, repolarisation précoce...)
- FEVG supérieure à 35%
- Présence d'une resynchronisation cardiaque (DAI triple chambre)
- Patients mineurs ou majeurs sous tutelle

### 3. Données cliniques recueillies

Les données cliniques pré-implantation du DAI ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux, informatiques et papiers, dans les différents centres concernés. Les informations suivantes étaient recueillies :

- Etat civil (sexe, date de naissance)
- Etiologie de la cardiopathie
- Classe fonctionnelle NYHA (voir Annexe 1), FEVG (en ETT) et créatininémie (en micromoles par litre) au moment de l'implantation
- Données ECG avant l'implantation du DAI : type de rythme, fréquence cardiaque de repos (en battements par minute), durée des intervalles PR, QRS, QTc (QT corrigé selon la formule de Bazett), troubles conductifs, séquelles d'infarctus, hypertrophie ventriculaire gauche électrique
- Résultats de la dernière coronarographie réalisée
- Antécédents de troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires (ESV, TV non soutenue (TVNS), TV lente, FV en phase aiguë d'infarctus)
- Antécédent d'infarctus du myocarde (avec la date de survenue)
- Réalisation d'une exploration électro-physiologique (et le résultat de l'examen)
- Facteurs de risque cardiovasculaires lors de l'implantation
- Date d'implantation, marque et type de matériel implanté (simple ou double chambre)

Les données après implantation ont été recueillies de manière rétro et prospective (poursuite du suivi après inclusion). La survenue de thérapies appropriées par le DAI, de troubles du rythme supraventriculaires ou de chocs inappropriés et les traitements médicamenteux (lors de l'évènement pour les patients du groupe « avec évènement », en fin de suivi pour les autres) étaient notifiés.

Toutes les données cliniques des patients ont été regroupées dans le logiciel Integralis permettant un accès sécurisé sur le Web. Les données étaient anonymisées en attribuant un numéro Integralis unique à chaque patient. Une copie d'écran de la feuille de recueil de données est jointe en Annexe (voir ANNEXE 5). Le fichier informatique était conforme à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 et a été approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

#### 4. Prélèvement sanguin pour analyse génétique

Trois tubes de sang EDTA ont été prélevés par ponction veineuse périphérique chez tous les patients au moment de leur inclusion. Le prélèvement sanguin pouvait également être effectué au domicile du patient, après envoi d'un kit spécifique, en cas d'impossibilité de le prélever au moment de la consultation de DAI. Les échantillons biologiques collectés ont ensuite été transmis par voie postale au Centre de Ressources Biologiques du CHU de Nantes pour réalisation des analyses génétiques.

#### 5. Critère d'évaluation principal et suivi

Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire traité par le défibrillateur.

Selon la survenue ou non de cet évènement, les patients étaient divisés en deux groupes :

- *Groupe avec évènement* : survenue d'un trouble du rythme ventriculaire ayant nécessité une intervention du défibrillateur, soit par stimulation anti-tachycardique (*Antitachycardia pacing, ATP*), soit par choc électrique interne (CEI). Le trouble du rythme ventriculaire devait avoir une fréquence supérieure ou égale à 160 battements par minute (bpm) et survenir en dehors de tout contexte favorisant évident tel qu'une hypokaliémie sévère, une poussée ischémique ou l'administration d'un traitement inotrope ou de type amine vasopressive (notamment dans le cadre d'un choc cardiogénique).
- *Groupe sans évènement* : absence d'évènement rythmique dans les mémoires du DAI au long d'un suivi minimal de trois ans.

Le caractère approprié ou non du traitement électrique délivré était validé par un comité d'experts (voir Annexe 3) après lecture des tracés EGM endocavitaires (ou description détaillée de l'évènement).

Si au cours du suivi le patient bénéficiait de la mise en place d'une assistance cardiaque, d'une transplantation cardiaque ou d'un upgrading du défibrillateur en défibrillateur multi-site, la date de fin de suivi correspondait à la date de greffe/assistance/upgrading du défibrillateur.

## 6. Analyses statistiques

Les variables continues étaient présentées, selon leur distribution, avec leur moyenne et écart type ou leur médiane et intervalle interquartile. Les effectifs et pourcentages étaient utilisés pour les variables qualitatives. Le *t-test* a été utilisé pour comparer les variables continues entre deux groupes. Le test du Chi2 ( $\chi^2$ ) ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives. Le délai avant apparition d'un premier événement rythmique par rapport à l'implantation du DAI a été analysé grâce à la méthode de Kaplan Meier. Des modèles à risques proportionnels de Cox [avec le *hazard ratio* (HR) et son intervalle de confiance à 95%] ont été utilisés pour évaluer les facteurs cliniques pronostiques de l'apparition d'un événement rythmique. Une analyse univariée a permis de sélectionner les facteurs avec une p-value inférieure à 0,20. Les variables retenues pour le modèle multivarié étaient : le sexe, le type de la cardiopathie, les antécédents de troubles du rythme ventriculaires, le traitement par IEC, le traitement par Amiodarone, la FEVG et l'intervalle PR. À partir de cette liste, les variables étaient éliminées, une par une, de la plus haute p-value à la plus petite. Le modèle final conservait toutes les variables avec une p-value inférieure à 5% et les facteurs de confusion (une différence d'au moins 10% dans l'estimation). Toutes les interactions ont été testées dans ce modèle final. Le taux moyen d'événements par an était calculé en divisant le nombre d'événements par la moyenne de la durée de suivi multipliée par le nombre de patients. Le seuil de significativité était fixé à 5% et les tests étaient bilatéraux. Les données ont été analysées à l'aide des logiciels SAS version 9.4 et IBM SPSS Statistics version 19.

## RESULTATS

### 1. Population

1156 patients ont été inclus entre décembre 2009 et octobre 2017 dans 22 centres français (CHU d'Angers, CHU de Bordeaux, CHU de Brest, CHU de Clermont-Ferrand, CHU de Dijon, CHU de Grenoble, CH de la Rochelle, CHU de Lille, CHU de Lyon, CHU de Marseille, CHU de Montpellier, CHU de Nancy, CHU de Nantes, CHU de Rennes, CHU de Strasbourg, CHU de Toulouse, CHU de Tours, Clinique Pasteur de Toulouse, Centre Cardiologique du Nord à Saint Denis, Clinique Saint-Hilaire de Rouen, Clinique Saint-Martin de Caen). Le flow chart de l'étude est présenté en Figure 5. Le nombre de patients inclus par centre est présenté en Figure 6. Les implantations de DAI ont été réalisées entre septembre 1998 et juillet 2015 (voir Figure 7). Les différentes marques de DAI présentes sur le marché mondial étaient représentées (Voir Figure 8). Le suivi médian était de 73 mois (6,1 ans), intervalle interquartile [55 ; 97].

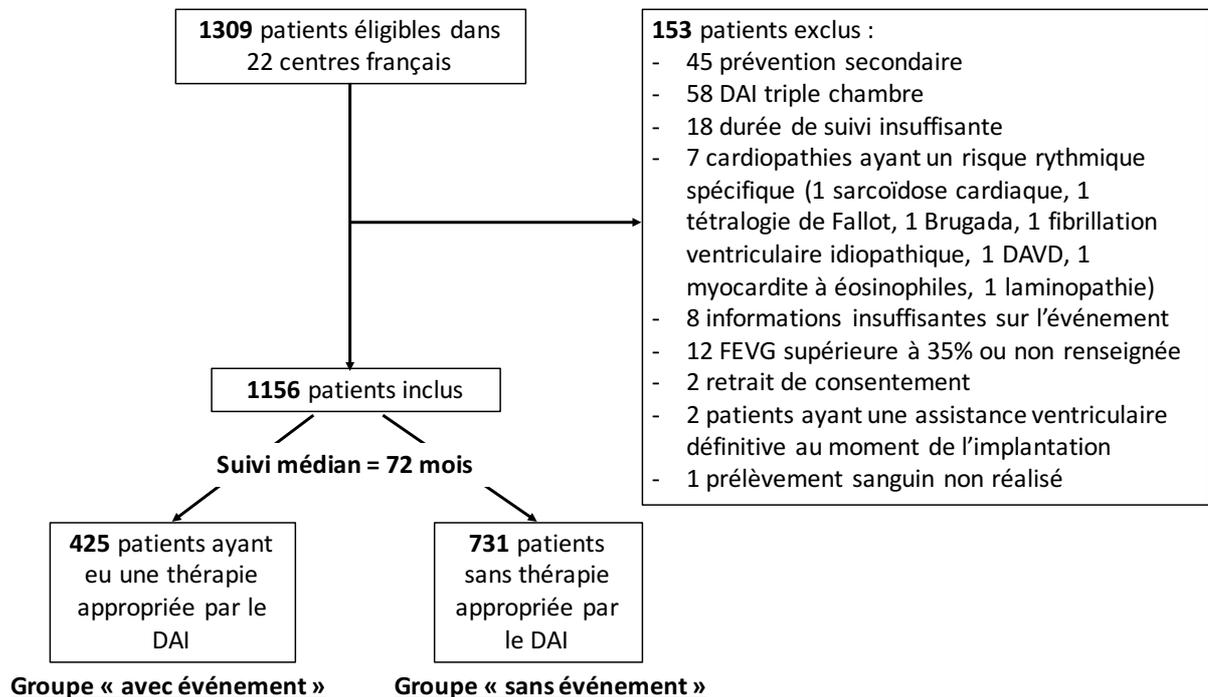
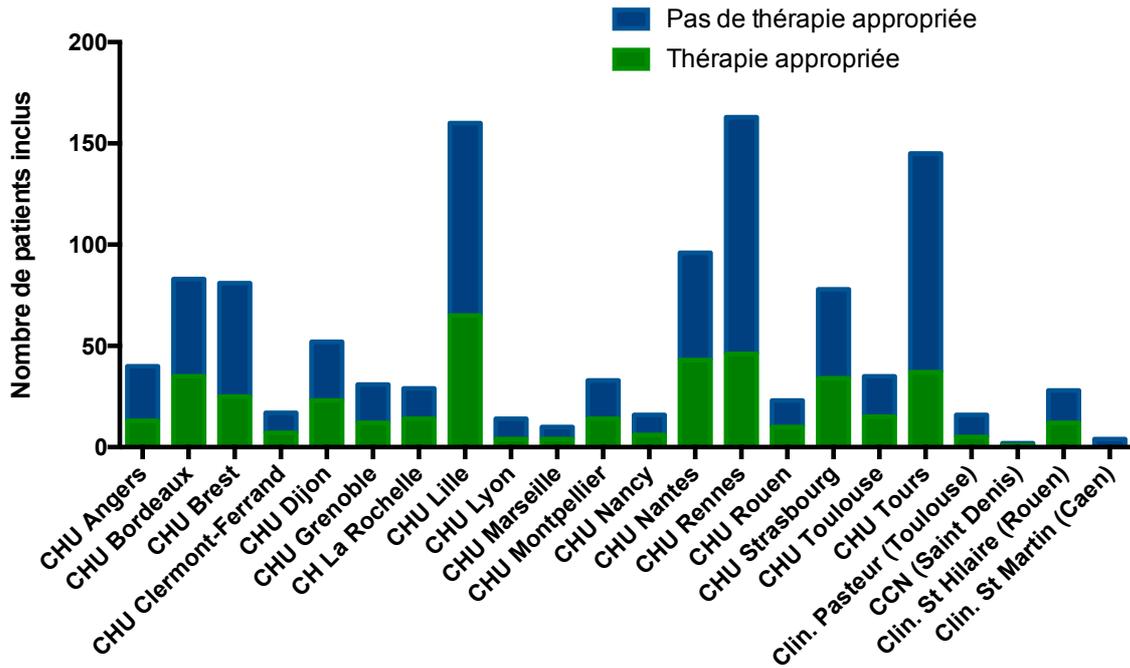


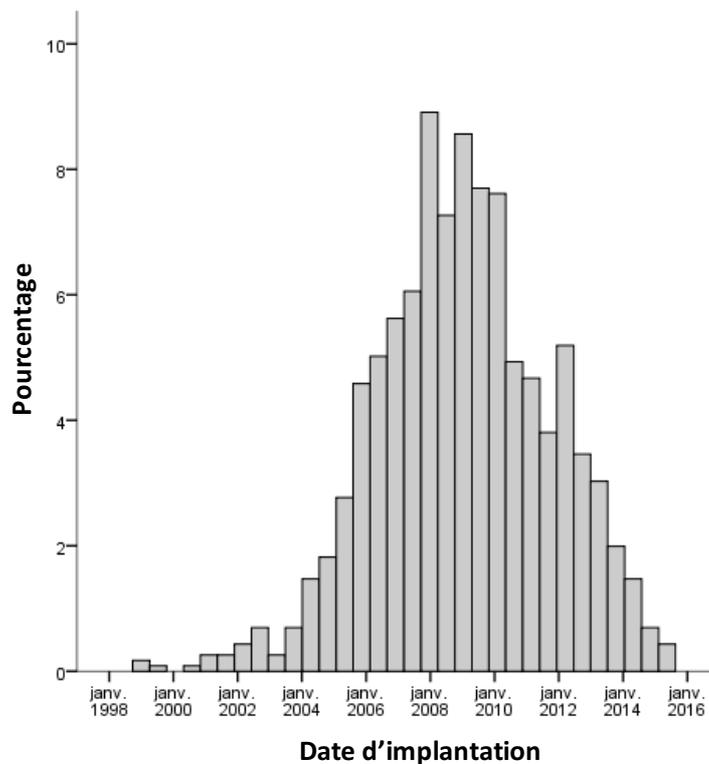
Figure 5 : Flow chart de l'étude GENECHOC



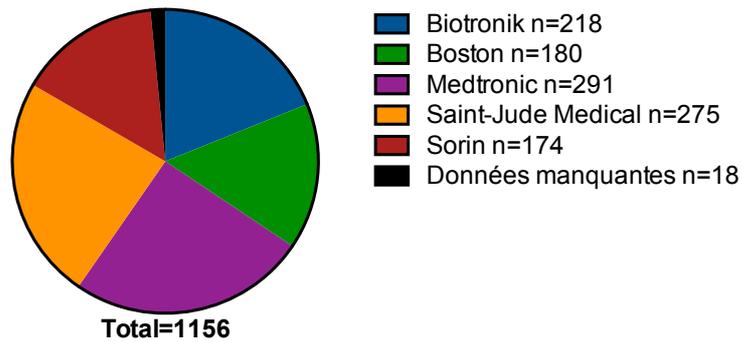
**Figure 6 : Nombre d'inclusions par centre.**

En vert les patients ayant présenté une thérapie appropriée par le DAI pendant le suivi ; en bleu, les patients qui n'ont pas présenté de thérapie appropriée.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire, Clin. : Clinique, CCN : Centre Cardiologique du Nord.



**Figure 7 : Répartition des patients en fonction de la date d'implantation du DAI**



**Figure 8 : Répartition des marques de DAI implantés**

Parmi les patients inclus, 908 (78,5%) ont été implantés d'un DAI en raison d'une cardiopathie ischémique, 227 (19,6%) en raison d'une cardiomyopathie dilatée primitive (CMD), 13 (1,1%) pour une cardiopathie post-valvulaire et 8 (0,7%) pour une cardiopathie d'une autre origine (post chimiothérapie, cardiopathie d'origine éthylique...). L'âge moyen à l'implantation était de  $58 \pm 11$  ans. Il existait une large majorité de patients de sexe masculin : 997 hommes (86%) vs 159 femmes (14%). La FEVG moyenne était de  $27 \pm 5$  %. 786 (68,1%) patients étaient équipés d'un DAI simple chambre et 369 (31,9%) d'un DAI double chambre. Concernant les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (n=784), le délai médian entre l'infarctus et l'implantation était de 61 mois (intervalle interquartile [10;143]). Les patients ayant une CMD étaient significativement plus jeunes ( $55 \pm 11$  vs  $59 \pm 10$  ans,  $p < 0,001$ ) et avaient une FEVG significativement plus basse ( $24 \pm 6$  vs  $27 \pm 5$  %,  $p < 0,001$ ) que les patients ayant une CMI. Les caractéristiques cliniques des patients lors de l'implantation du DAI sont présentées dans le Tableau 2.

	CMI (n=908)	CMD (n=227)	CPV (n=13)	Autre (n=8)	Total (n=1156)	p-value (CMD vs CMI)
<b>Sexe masculin n (%)</b>	796 (88%)	184 (81,1%)	12 (92%)	5 (63%)	<b>997 (86%)</b>	<b>0,01</b>
<b>Age (années)</b>	59 ± 10	55 ± 11	64 ± 11	52 ± 13	<b>58 ± 11</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Type de DAI</b>						
<i>Simple chambre</i>	616 (67,8%)	156 (69%)	7 (53,8%)	7 (87,5%)	<b>786 (68,1%)</b>	0,7
<i>Double chambre</i>	292 (32,2%)	70 (31%)	6 (46,2%)	1 (12,5%)	<b>369 (31,9%)</b>	
<b>FEVG (%)</b>	27 ± 5	24 ± 6	29 ± 3	26 ± 7	<b>27 ± 5</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Classe NYHA n (%)</b>						
<i>I</i>	247 (30%)	45 (20,4%)	3 (23%)	2 (25%)	<b>297 (27,1%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>II</i>	520 (61%)	134 (60,6%)	8 (61,5%)	3 (37,5%)	<b>665 (60,8%)</b>	
<i>III</i>	79 (9,3%)	37 (16,7%)	2 (15,4%)	2 (25%)	<b>120 (11%)</b>	
<i>IV</i>	6 (0,7%)	5 (2,3%)	0 (0%)	1 (12,5%)	<b>12 (1,1%)</b>	
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	97 ± 29	94 ± 23	100 ± 21	92 ± 28	<b>97 ± 28</b>	0,14
<b>Atcd d'infarctus n (%)</b>	778 (86,5%)	1 (0,4%)	2 (15,4%)	3 (37,5%)	<b>784 (68,4%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Atcd de troubles du rythme atrial n (%)</b>						
<i>Non</i>	747 (83,3%)	172 (76,1%)	6 (46,2%)	6 (75%)	<b>931 (81,4%)</b>	0,07
<i>Fibrillation atriale</i>	128 (14,3%)	48 (21,2%)	7 (53,8%)	1 (12,5%)	<b>184 (16,1%)</b>	
<i>Flutter</i>	16 (1,8%)	4 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>20 (1,7%)</b>	
<i>Autres</i>	6 (0,7%)	2 (0,9%)	0 (0%)	1 (12,5%)	<b>9 (0,8%)</b>	
<b>Atcd de troubles du rythme ventriculaire n (%)</b>						
<i>Non</i>	628 (70,1%)	117 (52%)	8 (61,5%)	4 (50%)	<b>757 (66,3%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>ESV</i>	110 (12,3%)	46 (20,4%)	0 (0%)	1 (12,5%)	<b>157 (13,7%)</b>	
<i>FV en phase aigue</i>	21 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>21 (1,8%)</b>	
<i>TVNS</i>	130 (14,5%)	53 (23,6%)	5 (38,5%)	3 (37,5%)	<b>191 (16,7%)</b>	
<i>TV lente</i>	7 (0,8%)	9 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>16 (1,4%)</b>	
<i>Lésions coronaires n (%)</i>						
<i>Aucune</i>	18 (2,1%)	204 (93,2%)	10 (76,9%)	4 (66,7%)	<b>236 (21,8%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Monotronculaire</i>	287 (34%)	13 (5,9%)	1 (7,7%)	0 (0%)	<b>301 (27,8%)</b>	
<i>Bitronculaire</i>	246 (29,1%)	2 (0,9%)	2 (15,4%)	0 (0%)	<b>250 (23,1%)</b>	
<i>Tritronculaire</i>	293 (34,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	<b>295 (27,3%)</b>	
<b>HTA n (%)</b>	388 (45,7%)	65 (31,6%)	7 (53,8%)	2 (25%)	<b>462 (42,9%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dyslipidémie n (%)</b>	560 (65,8%)	78 (37,9%)	7 (53,8%)	4 (50%)	<b>649 (60,2%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Diabète n (%)</b>	231 (27%)	43 (20,9%)	2 (15,4%)	3 (37,5%)	<b>279 (25,8%)</b>	0,08
<b>Obésité n (%)</b>	181 (21,3%)	62 (30,2%)	0 (0%)	3 (37,5%)	<b>246 (22,9%)</b>	<b>0,006</b>
<b>Tabagisme n (%)</b>						
<i>Non</i>	281 (33,1%)	92 (44,7%)	8 (61,5%)	2 (25%)	<b>383 (35,6%)</b>	0,01
<i>Sevré depuis plus de 3 ans</i>	274 (32,3%)	52 (25,2%)	3 (23,1%)	2 (25%)	<b>331 (30,8%)</b>	
<b>Tabagisme n (%)</b>						
<i>Non</i>	281 (33,1%)	92 (44,7%)	8 (61,5%)	2 (25%)	<b>383 (35,6%)</b>	0,01
<i>Sevré depuis plus de 3 ans</i>	274 (32,3%)	52 (25,2%)	3 (23,1%)	2 (25%)	<b>331 (30,8%)</b>	
<i>Sevré depuis moins de 3 ans</i>	121 (14,3%)	21 (10,2%)	1 (7,7%)	2 (25%)	<b>145 (13,5%)</b>	
<i>En cours</i>	173 (20,4%)	40 (19,5%)	1 (7,7%)	2 (25%)	<b>216 (20,1%)</b>	

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population à l'implantation du DAI**  
CPV : cardiopathie post valvulaire ; Autre : autre cardiopathie ; Atcd : antécédent ; HTA : hypertension artérielle

La très grande majorité des patients était en rythme sinusal à l'implantation du DAI : 1063 (92,3%) vs 75 (6,5%) en fibrillation atriale et 4 (0,3%) en flutter atrial. Les caractéristiques électrocardiographiques des patients à l'implantation du DAI sont présentées dans le tableau

3.	CMI (n=908)	CMD (n=227)	CPV (n=13)	Autre (n=8)	Total (n=1156)	p-value (CMD vs CMI)
<b>Rythme n (%)</b>						
<i>Sinusal</i>	852 (94,2%)	195 (85,9%)	8 (61,5%)	8 (100%)	<b>1063 (92,3%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Fibrillation atriale</i>	43 (4,8%)	28 (12,3%)	4 (30,8%)	0 (0%)	<b>75 (6,5%)</b>	
<i>Flutter atrial</i>	3 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>4 (0,3%)</b>	
<i>Electroentraînement ventriculaire</i>	5 (0,6%)	3 (1,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)	<b>9 (0,8%)</b>	
<i>BAV avec échappement</i>	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>1 (0,001%)</b>	
<b>Fréquence cardiaque (bpm)</b>	66 ± 13	72 ± 16	65 ± 13	75 ± 16	<b>67 ± 14</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Durée de l'intervalle PR (ms)</b>	179 ± 30	178 ± 29	186 ± 40	214 ± 71	<b>179 ± 30</b>	0,66
<b>Durée du QRS (ms)</b>	107 ± 27	112 ± 30	111 ± 34	125 ± 39	<b>108 ± 28</b>	<b>0,04</b>
<b>Durée du QTc (ms)</b>	430 ± 38	443 ± 40	447 ± 40	470 ± 72	<b>433 ± 39</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Troubles de conduction n (%)</b>						
<i>Aucun</i>	409 (47%)	86 (39,3%)	6 (54,5%)	2 (25%)	<b>503 (45,4%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>BBG</i>	98 (11,3%)	46 (21%)	2 (18,1%)	2 (25%)	<b>148 (13,3%)</b>	
<i>BBD</i>	80 (9,2%)	8 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>88 (7,9%)</b>	
<i>Autres</i>	284 (32,6%)	79 (36,1%)	3 (27,3%)	4 (50%)	<b>370 (33,4%)</b>	
<b>Séquelles d'infarctus n (%)</b>	738 (83,6%)	45 (20,7%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	<b>790 (70,6%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Hypertrophie ventriculaire gauche n (%)</b>	60 (6,9%)	36 (17%)	2 (18,2%)	1 (12,5%)	<b>99 (9%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

**Tableau 3 : Caractéristiques ECG à l'implantation.**

*BAV : bloc atrio-ventriculaire, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche*

129 patients avaient bénéficié d'une exploration électrophysiologique (EEP) avec stimulation ventriculaire programmée (SVP) avant l'implantation du DAI. L'examen était négatif chez 63 patients (48,8%), retrouvait une FV chez 10 patients (7,8%), une TV polymorphe chez 11 d'entre eux (8,5%) et enfin une TV monomorphe chez 45 patients (34,9%). Les résultats de cet examen sont précisés dans le tableau 4.

	CMI (n=908)	CMD (n=227)	CPV (n=13)	Autre (n=8)	Total (n=1156)	p-value (CMD vs CMI)
<b>Patients ayant eu une SVP, n</b>	106	22	1	0	<b>129</b>	
<b>Résultats</b>						
<i>FV</i>	8 (7,5%)	2 (9,1%)	0 (0%)	-	<b>10 (7,8%)</b>	<b>0,01</b>
<i>TV Polymorphe</i>	10 (9,4%)	1 (4,5%)	0 (0%)	-	<b>11 (8,5%)</b>	
<i>TV Monomorphe</i>	42 (39,6%)	2 (9,1%)	1 (100%)	-	<b>45 (34,9%)</b>	
<i>Négative</i>	46 (43,4%)	17 (77,3%)	0 (0%)	-	<b>63 (48,8%)</b>	

**Tableau 4 : Résultats des explorations électrophysiologiques réalisées.**

*SVP : stimulation ventriculaire programmée, FV : fibrillation ventriculaire, TV : tachycardie ventriculaire*

Les patients recevaient un traitement médical optimisé pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : 1060 (93,1%) étaient traités par bêtabloquant avec une posologie moyenne à  $75 \pm 33$  % de la dose maximale recommandée, 864 (75,9%) étaient traités par IEC (avec une posologie moyenne de  $75 \pm 30$  %) et 217 (19,1%) par ARA2 (posologie moyenne  $75 \pm 46$  %). Les détails concernant les traitements des patients sont montrés dans le tableau 5.

	CMI (n=908)	CMD (n=227)	CPV (n=13)	Autre (n=8)	Total (n=1156)	p-value (CMD vs CMI)
<b>Béta-bloquants n (%)</b>	832 (93,1%)	212 (95,1%)	9 (69,2%)	7 (87,5%)	<b>1060 (93,1%)</b>	0,36
<i>Posologie</i>	74 ± 33	76 ± 33	92 ± 18	50 ± 45	<b>75 ± 33</b>	0,55
<b>IEC n (%)</b>	669 (74,8%)	179 (80,3%)	9 (69,2%)	7 (87,5%)	<b>864 (75,9%)</b>	0,1
<i>Posologie</i>	74 ± 30	76 ± 30	83 ± 28	63 ± 32	<b>75 ± 30</b>	0,62
<b>ARAII n (%)</b>	173 (19,4%)	42 (18,8%)	2 (15%)	0 (0%)	<b>217 (19,1%)</b>	0,92
<i>Posologie</i>	70 ± 41	90 ± 56	150 ± 71	-	<b>75 ± 46</b>	<b>0,01</b>
<b>Sotalol n (%)</b>	6 (0,7%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)	<b>7 (0,6%)</b>	0,61
<b>Statine n (%)</b>	783 (87,8%)	81 (36,3%)	9 (69,2%)	3 (37,5%)	<b>876 (77,1%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Aspirine n (%)</b>	611 (68,4%)	50 (22,4%)	5 (38,4%)	2 (25%)	<b>668 (58,8%)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Amiodarone n (%)</b>	119 (13,3%)	31 (13,9%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>150 (13,2%)</b>	0,83
<b>AA de classe I n (%)</b>	13 (1,5%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)	<b>14 (1,2%)</b>	0,08

**Tableau 5 : Traitement en fin de suivi pour les patients du groupe « sans événement » et au moment de l'événement pour les patients du groupe « avec événement ».**

La dose de traitement est exprimée en pourcentage de la dose maximale recommandée (moyenne ± écart type). AA : antiarythmique

## 2. Critère d'évaluation principal : survenue d'une thérapie appropriée par le DAI

Au cours du suivi, 425 (36,8%) patients ont présenté un événement ventriculaire tel que défini précédemment (voir Matériels et Méthodes). Le taux moyen d'événements par an était de 7% (en ne s'intéressant qu'au premier événement rythmique pour un patient donné i.e au maximum un évènement par patient). A noter que 3 patients ont présenté une tachycardie ventriculaire traitée par le DAI mais avec une fréquence ventriculaire inférieure à 160 bpm et ont donc été classés dans le groupe « sans évènement », 5 individus ont présenté un évènement ventriculaire après upgrading du DAI en DAI triple chambre ou après mise en place d'une assistance cardiaque et ont donc été classés dans le groupe « sans évènement », 3 patients ont présenté un trouble du rythme ventriculaire non traité par le DAI mais ont été mis dans le groupe « avec évènement » après relecture des EGM par le comité d'experts en raison de tachycardies ventriculaires incessantes pour deux patients et de la survenue d'une fibrillation ventriculaire relativement prolongée et rapide de résolution spontanée chez un

patient. Enfin 2 patients ont présenté un épisode ventriculaire dans un contexte de choc cardiogénique avec administration d'amines vasopressives ; compte-tenu de ce facteur favorisant, ces deux patients ont été classés dans le groupe « sans évènement ».

	CMI (n=328)	CMD (n=89)	CPV (n=3)	Autre (n=5)	Total (n=425)	p-value (CMD vs CMI)
<b>Age moyen (années)</b>	62,2 ± 10,4	58,2 ± 11,2	65 ± 8,7	51,8 ± 18	<b>61,2 ± 10,8</b>	<b>0,002</b>
<b>Délai médian (mois)</b>	33 [16;63]	27 [8;50]	31 [22;48]	19 [10;35]	<b>31 [14,25;60]</b>	<b>0,006</b>
<b>Fqce du tb du rythme (bpm)</b>	221 ± 50	226 ± 49	198 ± 50	208 ± 45	<b>222 ± 49</b>	0,5
<b>Type de tb du rythme</b>						
TV	251 (76,5%)	72 (80,9%)	2 (66,7%)	3 (60%)	<b>328 (77,2%)</b>	0,38
FV	77 (23,5%)	17 (19,1%)	1 (33,3%)	2 (40%)	<b>97 (22,8%)</b>	
<b>Thérapie délivrée</b>						
ATP uniquement	157 (47,9%)	51 (57,3%)	2 (66,7%)	2 (40%)	<b>212 (49,9%)</b>	
ATP et choc électrique interne	63 (19,2%)	9 (10,1%)	0	0	<b>72 (16,9%)</b>	0,06
Choc électrique interne uniquement	104 (31,7%)	27 (30,3%)	1 (33,3%)	3 (60%)	<b>135 (31,8%)</b>	
Pas de thérapie	1 (0,3%)	2 (2,2%)	0	0	<b>3 (0,7%)</b>	
Donnée manquante	3 (0,9%)	0	0	0	<b>3 (0,7%)</b>	

**Tableau 6 : Caractéristiques des événements rythmiques du groupe « avec évènement ».**

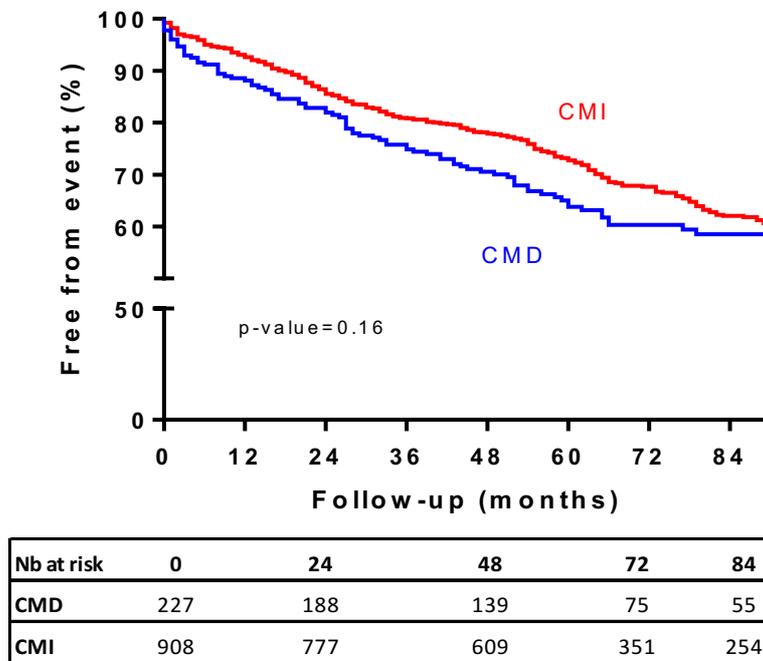
Fqce : fréquence ; Tb : trouble ; Bpm : battement par minute. Age moyen exprimé en moyenne ± écart type, délai par rapport à l'implantation exprimé en médiane ± intervalle interquartile

La fréquence moyenne des troubles du rythme était de 222 ± 49 battements par minute (bpm). Il s'agissait d'une TV chez 328 (77,2%) patients, et d'une FV pour les 97 (22,8%) autres patients. Pour 212 (49,9%) patients, une stimulation antitachycardique (ATP) seule a permis d'interrompre le trouble du rythme, 72 (16,9%) patients ont bénéficié à la fois d'une ATP et d'un choc électrique interne, et 135 (31,8%) ont reçu un choc électrique interne uniquement. Trois (0,7%) patients n'ont reçu aucune thérapie mais ont été classés dans le groupe « avec évènement » (voir ci-dessus). Il n'y avait pas de différence significative entre CMD et CMI en termes de type et fréquence de l'évènement, ou de type de thérapie délivrée. En revanche, le trouble du rythme survenait à un âge plus jeune et dans des délais plus courts après l'implantation du DAI dans le groupe « cardiomyopathie dilatée » par rapport au groupe « cardiopathie ischémique ». Les caractéristiques de l'évènement en fonction du type de cardiopathie sont précisées dans le tableau 6.

### CMD versus CMI

Il n'y avait pas de différence significative entre CMD et CMI en ce qui concerne la survie sans évènement ventriculaire ( $p$ -value = 0,16 ; voir Figure 9) avec cependant une tendance à

un nombre plus important d'événements dans le groupe CMD par rapport au groupe CMI : à 4 ans de suivi, la survie sans évènement était de  $70,6 \pm 3,1$  % dans le groupe CMD vs  $77,9 \pm 1,4$  % dans le groupe CMI. La durée de suivi était comparable entre les deux groupes (durée médiane de suivi 73 mois pour le groupe CMI vs 71 mois pour le groupe CMD,  $p$ -value=0,0793).



**Figure 9 : Courbe de survie sans évènement CMD vs CMI**

### 3. Facteurs prédictifs de survenue de thérapies appropriées

En analyse univariée, les paramètres significativement ( $p$ -value < 0,05) associés à la survenue d'un évènement ventriculaire significatif étaient : le sexe masculin (HR 2,2 [1,6-3,2],  $p$ -value <0,0001), la prise d'un traitement par IEC (HR 1,3 [1,0-1,7],  $p$ -value 0,03), et un antécédent de troubles du rythme ventriculaires avant l'implantation du DAI : ESV (HR 1,4 [1,1-1,8],  $p$ -value=0,02), TVNS (HR 1,5 [1,2-1,9],  $p$ -value=0,02), TV lente (HR 2,0 [1,0-3,9],  $p$ -value=0,04) ou FV en phase aiguë d'infarctus (HR 2,0 [1,1-3,5],  $p$ -value 0,02). La prise d'un traitement par Amiodarone était un facteur protecteur de survenue d'une thérapie appropriée par le DAI (HR 0,6 [0,4-0,8],  $p$ -value=0,004), Il semblait exister une tendance à la survenue plus fréquente de troubles du rythme ventriculaires chez les patients ayant une FEVG basse et chez les patients traités par Sotalol mais sans atteindre le seuil de significativité

(p-value à 0,07 et 0,05 respectivement). Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le Tableau 7.

	Pas de thérapie appropriée n=731	Thérapie appropriée n=425	Analyse	HR [IC 95%]	p-value
<b>Sexe masculin</b>	604 (82,6%)	393 (92,5%)		<b>2,2 [1,6-3,2]</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Age à l'implantation</b>	59 ± 10	58 ± 11		1,0 [1,0-1,1]	0,77
<b>FEVG (%)</b>	27 ± 5	26 ± 5		0,8 [0,7-1,0]	0,07
<b>Classe NYHA n (%)</b>					
I	190 (27,3%)	107 (26,8%)		1	
II	428 (61,6%)	237 (59,4%)	II vs I	1,0 [0,8-1,3]	0,81
III	71 (10,2%)	49 (12,3%)	III vs I	1,2 [0,9-1,7]	0,31
IV	6 (0,9%)	6 (1,5%)	IV vs I	1,7 [0,9-4]	0,19
<b>Type de cardiopathie</b>					
CMD n (%)	138 (18,9%)	89 (20,9%)		1	
CMI n (%)	580 (79,3%)	328 (77,2%)	CMI vs CMD	0,8 [0,7-1,1]	0,16
Autres n (%)	13 (1,8%)	8 (1,9%)	Autres vs CMD	1,0 [0,5-2,0]	0,97
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	98 ± 29	96 ± 25		1,0 [0,9-1,0]	0,29
<b>Atcd d'infarctus n (%)</b>	500 (68,4%)	284 (67,2%)		0,9 [0,7-1,1]	0,15
<b>Atcd de tb du rythme atrial n (%)</b>					
Non	584 (80,9%)	347 (82%)		1	
Fibrillation atriale (FA)	117 (16,2%)	67 (15,8%)	FA vs non	1,0 [0,8-1,3]	0,82
Flutter	13 (1,8%)	7 (1,7%)	Flutter vs non	1,0 [0,5-2,1]	0,95
Autres	7 (1%)	2 (0,5%)	Autres vs non	0,5 [0,1-2,0]	0,33
<b>Atcd de tb du rythme ventriculaire n (%)</b>					
Non	513 (71,3%)	244 (58,8%)		<b>1</b>	
ESV	91 (12,6%)	66 (15,9%)	ESV vs non	<b>1,4 [1,1-1,8]</b>	<b>0,02</b>
FV phase aigüe	9 (1,3%)	12 (2,9%)	FV vs non	<b>2,0 [1,1-3,5]</b>	<b>0,02</b>
TVNS	100 (13,9%)	91 (21,9%)	TVNS vs non	<b>1,5 [1,2-1,9]</b>	<b>0,002</b>
TV lente	7 (1%)	2 (0,5%)	TV lente vs non	<b>2,0 [1,0-3,9]</b>	<b>0,04</b>
<b>Lésions coronaires n (%)</b>					
Non	147 (21,4%)	89 (22,5%)		1	
Monotronculaire	187 (27,3%)	114 (28,8%)	Mono. vs non	0,9 [0,7-1,2]	0,62
Bitronculaire	163 (23,8%)	87 (22%)	Bitronc. vs non	0,8 [0,6-1,1]	0,31
Tritronculaire	189 (27,6%)	106 (26,8%)	Tritronc. vs non	0,9 [0,7-1,2]	0,62
<b>Fqce cardiaque (bpm)</b>	68 ± 13	67 ± 14		1,0 [0,9-1,1]	0,89
<b>Rythme à l'ECG n (%)</b>					
Sinusal	680 (93,3%)	383 (90,5%)		1	
Fibrillation atriale (FA)	41 (5,6%)	34 (8%)	FA vs sinusal	1,4 [1,0-2,0]	<b>0,04</b>
Flutter	2 (0,3%)	2 (0,5%)	Flut. vs sinusal	1,2 [0,3-4,8]	0,79
Electroentraînement	5 (0,7%)	4 (0,9%)	EE vs sinusal	1,4 [0,5-3,8]	0,5
BAV avec échappement	1 (0,1%)	0 (0%)	BAV vs sinusal	-	-

**Tableau 7 (1<sup>ère</sup> partie) : Résultats de l'analyse univariée.**

HR : hazard ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%, Atcd : antécédent ; Tb : trouble ; Fqce : fréquence

	Pas de thérapie appropriée n=731	Thérapie appropriée n=425	Analyse	HR [IC 95%]	p-value
Durée du PR (ms)	179 ± 31	181 ± 29		1,2 [1,0-1,4]	0,12
Durée du QRS (ms)	108 ± 30	109 ± 25		1,0 [1,0-1,1]	0,56
Durée du QTc (ms)	434 ± 41	430 ± 34		0,9 [0,7-1,2]	0,37
<b>Tb conductifs n (%)</b>					
<i>Aucun</i>	332 (47,1%)	171 (42,2%)		1	
<i>BBG complet</i>	90 (12,8%)	58 (14,3%)	BBG vs aucun	1,2 [0,9-1,6]	0,3
<i>BBD complet</i>	60 (8,5%)	28 (6,9%)	BBD vs aucun	0,9 [0,6-1,4]	0,82
<i>Autres</i>	222 (31,5%)	148 (36,5%)	Autres vs aucun	1,2 [1-1,5]	0,09
<b>Séquelles d'infarctus à l'ECG n (%)</b>	498 (70,5%)	292 (70,7%)		1,1 [0,9-1,4]	0,35
<b>HVG à l'ECG n (%)</b>	63 (9,1%)	36 (8,9%)		1,0 [0,7-1,5]	0,86
<b>Résultat EEP n (%)</b>					
<i>Négatif</i>	41 (53,2%)	22 (42,3%)		1	
<i>FV</i>	6 (7,8%)	4 (9,6%)	FV vs nég.	0,6 [0,2-1,8]	0,38
<i>TV polymorphe</i>	8 (10,4%)	3 (5,8%)	TV poly. vs nég.	0,7 [0,2-2,3]	0,52
<i>TV monomorphe</i>	22 (28,6%)	23 (44,2%)	TV mon. vs nég.	1,3 [0,7-2,3]	0,44
<b>HTA n (%)</b>	292 (42,9%)	170 (42,9%)		1,0 [0,8-1,3]	0,82
<b>Diabète n (%)</b>	184 (26,9%)	95 (23,9%)		1,0 [0,8-1,2]	0,89
<b>Dyslipidémie n (%)</b>	411 (60,3%)	238 (59,9%)		1,0 [0,8-1,2]	0,62
<b>Obésité n (%)</b>	150 (22,1%)	96 (24,2%)		1,1 [0,9-1,4]	0,42
<b>Tabagisme n (%)</b>					
<i>Non</i>	244 (35,9%)	139 (35,1%)		1	
<i>Actif</i>	145 (21,3%)	71 (17,9%)	Actif vs non	0,9 [0,7-1,3]	0,68
<i>Sevré &lt; 3 ans</i>	87 (12,8%)	58 (14,6%)	<3 ans vs non	1,1 [0,8-1,5]	0,43
<i>Sevré &gt; 3 ans</i>	203 (29,9%)	128 (32,3%)	>3 ans vs non	1,1 [0,8-1,4]	0,60
<b>Traitement n (%)</b>					
<i>Béta-bloquant</i>	671 (93,5%)	389 (92,6%)		0,8 [0,6-1,2]	0,31
<i>IEC</i>	531 (74%)	333 (79,3%)		<b>1,3 [1,0-1,7]</b>	<b>0,03</b>
<i>ARA II</i>	138 (19,2%)	79 (18,8%)		0,9 [0,7-1,2]	0,47
<i>Sotalol</i>	3 (0,4%)	4 (1%)		<b>2,7 [1,0-7,2]</b>	<b>0,05</b>
<i>Statine</i>	553 (77,1%)	323 (77,1%)		0,9 [0,8-1,2]	0,68
<i>Aspirine</i>	417 (58,1%)	251 (59,9%)		1,0 [0,9-1,3]	0,74
<i>Amiodarone</i>	113 (15,7%)	37 (8,8%)		0,6 [0,4-0,8]	<b>0,004</b>
<i>AA de classe I</i>	11 (1,5%)	3 (0,7%)		0,7 [0,2-2,3]	0,60

**Tableau 7 (2<sup>ème</sup> partie) : Résultats de l'analyse univariée.**

HR : hazard ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%, Atcd : antécédent ; Tb : trouble ; Fqce : fréquence ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; HTA : hypertension artérielle ; AA : antiarythmique

Après catégorisation de la FEVG en classe ( $\leq 20\%$ , 21-29% et  $\geq 30\%$ ), la même tendance statistique était observée sans résultat statistiquement significatif (voir Tableau 8).

	Pas de thérapie appropriée n=731	Thérapie appropriée n=425	Analyse	HR [IC 95%]	p-value
<b>FEVG</b>					
$\leq 20\%$	117 (16%)	84 (19,8%)		1	
21-29%	279 (38,2%)	159 (37,4%)	21-29% vs $\leq 20\%$	0,8 [0,6-1,0]	0,08
$\geq 30\%$	335 (45,8%)	182 (42,8%)	$\geq 30\%$ vs $\leq 20\%$	0,8 [0,6-1,0]	0,05

**Tableau 8 : Association entre FEVG et survenue de thérapies appropriées par le DAI après catégorisation en sous-classe de la FEVG.**

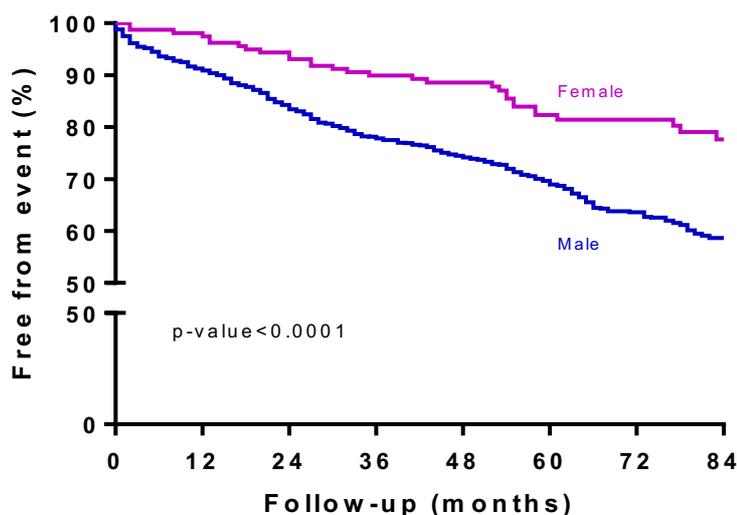
HR : hazard ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Après analyse multivariée, les seules variables qui restaient associées, de façon indépendante, à la survenue d'événements ventriculaires traités par le DAI étaient le sexe masculin (HR 2,1 [1,4-3,0],  $p$ -value = 0,0002), l'absence de traitement par amiodarone (HR 1,7 [1,2-2,6],  $p$ -value=0,005), et un antécédent de troubles du rythme ventriculaires avant l'implantation du DAI : ESV (HR 1,4 [1,1-1,9],  $p$ -value=0,03), FV en phase aiguë d'infarctus (HR 2,3 [1,2-4,2],  $p$ -value=0,01), TVNS (HR 1,5 [1,2-2,0],  $p$ -value=0,001), ou TV lente (HR 2,1 [1,1-4,2],  $p$ -value=0,03).

Paramètre	HR[ IC à 95%]	p-value
Sexe masculin vs féminin	2,1 [1,4-3,0]	<b>0,0002</b>
ESV vs aucun antécédent TDRV	1,4 [1,1-1,9]	<b>0,03</b>
FV phase aiguë vs aucun antécédent TDRV	2,3 [1,2-4,2]	<b>0,01</b>
TVNS vs aucun antécédent TDRV	1,5 [1,2-2,0]	<b>0,001</b>
TV lente vs aucun antécédent TDRV	2,1 [1,1-4,2]	<b>0,03</b>
Pas d'amiodarone versus amiodarone	1,7 [1,2-2,6]	<b>0,005</b>

**Tableau 9 : Résultats de l'analyse multivariée.**

HR : hazard ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; TDRV : trouble du rythme ventriculaire



Nb at risk	0	24	48	72	84
male	997	840	651	362	261
female	159	150	127	72	52

**Figure 10 : Courbe de survie sans événement « homme » vs « femme »**

#### **4. Chocs inappropriés et troubles du rythme supraventriculaires au cours du suivi**

86 (7,4%) patients ont présenté au moins un choc inapproprié au cours du suivi : 46 (53,5%) en raison d'une tachycardie supraventriculaire ou sinusale, 21 (24,4%) en raison d'une fracture de sonde, 10 (11,6%) en raison d'une sur détection de l'onde T et 6 (7%) en raison de bruits/interférences électromagnétiques. Pour 3 (3,5%) patients, la cause du choc inapproprié n'était pas connue. Le taux moyen annuel de chocs inappropriés était de 1,2%. Le délai médian entre l'implantation du DAI et la survenue d'un choc inapproprié était de 26 mois (intervalle interquartile [7 ; 56,75]). La proportion de DAI simple chambre n'était pas différente significativement entre les patients ayant eu un choc inapproprié et ceux qui n'en ont pas eu (70,9% vs 67,8%,  $p\text{-value}=0,55$ )

Parmi les patients en rythme sinusal à l'implantation, 228 (21,4%) ont présenté au moins un épisode de tachycardie supraventriculaire (FA ou flutter) au cours du suivi. Le délai médian entre l'implantation et le premier épisode de trouble du rythme atrial était de 34 mois.

## DISCUSSION

---

Dans notre cohorte de patients implantés en prévention primaire d'un DAI, nous avons mis en évidence trois paramètres indépendants (en analyse multivariée) prédictifs de la survenue d'arythmies ventriculaires traitées par le DAI : le sexe masculin, l'absence de traitement par amiodarone et un antécédent de troubles du rythme ventriculaire avant l'implantation (ESV, TV lente, TVNS ou FV en phase aiguë d'infarctus). L'une des forces de cette étude tient à la taille importante de la cohorte de patients, à la durée importante des suivis et au grand nombre de centres ayant participé au projet.

### **Taux d'événements et caractéristiques de la population**

Les taux moyens annuels de thérapies appropriées (7%) et de chocs inappropriés (1,2%) observés dans notre étude étaient plus faibles que ceux observés dans l'étude MADIT-II (taux moyens annuels respectifs de 12,6% et 7,2%)<sup>44</sup> mais comparables à ceux d'études plus récentes s'étant intéressées à la même population de patients avec notamment 5,1 % de taux annuel de chocs appropriés et 2,4% de chocs inappropriés dans l'étude SCD-hEFT<sup>38</sup>, 5,13% de thérapies appropriées par an dans l'étude DANISH<sup>52</sup> et une incidence cumulée de chocs inappropriés sur 12 ans de 20% (soit un taux annuel moyen de 1,67%) dans l'étude de Van der Heijden publiée en 2015<sup>59</sup>. Ces différences peuvent facilement être expliquées par les progrès thérapeutiques et technologiques récents<sup>6</sup>, ainsi que par les nouvelles recommandations en termes de programmation de DAI qui préconisent un allongement des temps de détection avant la délivrance des thérapies (études EMPIRIC et PREPARE)<sup>140,141</sup>. De plus, le taux calculé ne prend en compte que le premier événement rythmique pour un patient donné (i.e. une thérapie appropriée au maximum par patient).

Notre population était par ailleurs comparable en termes d'âge, de sexe et de pourcentage de FEVG à celle d'études antérieures avec en revanche dans notre travail un pourcentage plus important d'individus en classe fonctionnelle I et II de la NYHA par rapport aux classes III et IV (87,9% et 12,1% respectivement dans notre étude versus 70% et 30% respectivement dans l'étude MADIT II et 53% et 46% dans l'étude DANISH) et un traitement médical de l'insuffisance cardiaque mieux optimisé (93,1% des patients traités par bêta-bloquants en fin de suivi dans notre étude vs 70% dans l'étude MADIT II et 82% dans l'étude SCD-HeFT)<sup>38,44,52</sup>.

### Facteurs prédictifs de la survenue d'arythmies ventriculaires

Parmi les facteurs étudiés dans notre travail, les seuls qui étaient associés de manière significative et indépendante à la survenue de thérapies appropriées par le DAI étaient le sexe masculin (HR 2,1 [1,4-3,0],  $p$ -value = 0,0002), l'absence de traitement par amiodarone (HR 1,7 [1,2-2,6],  $p$ -value=0,005), et un antécédent de troubles du rythme ventriculaire avant l'implantation du DAI : ESV (HR 1,4 [1,1-1,9],  $p$ -value=0,03), FV en phase aiguë d'infarctus (HR 2,3 [1,2-4,2],  $p$ -value=0,01), TVNS (HR 1,5 [1,2-2,0],  $p$ -value=0,001), ou TV lente (HR 2,1 [1,1-4,2],  $p$ -value=0,03).

Ces résultats sont concordants avec ceux d'études antérieures qui avaient démontré que la présence de TVNS ou de nombreuses ESV au Holter-ECG était associée à un risque majoré d'événements rythmiques<sup>65,80,118</sup>. Les ESV et les salves de TVNS pourraient en effet constituer le trigger nécessaire à la survenue de l'arythmie soutenue au niveau du substrat myocardique.

En revanche en ce qui concerne l'antécédent de FV en phase aiguë d'infarctus, plusieurs études ont montré que le risque de mort subite cardiaque et la mortalité totale à moyen-long terme (après un an) n'étaient pas augmentés chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu compliqué de FV et qui avait survécu à la phase intra-hospitalière par rapport à ceux n'ayant pas présenté d'arythmie ventriculaire en phase aiguë<sup>142-145</sup>. Nos résultats sont donc à interpréter avec précautions, d'autant plus que dans notre cohorte, le nombre de patients ayant présenté une FV en phase aiguë d'infarctus était faible (21 patients, soit 1,8% de la population totale) et que les analyses statistiques ont été réalisées sur une population mixte de CMD et CMI. Enfin le mécanisme physiopathologique impliqué dans la FV dans un contexte ischémique (instabilité électrique à la progression des lésions myocardiques et au phénomène d'ischémie-reperfusion) n'est pas le même que celui retrouvé dans la cardiopathie ischémique (cicatrice de nécrose à l'origine de circuits de réentrée) pouvant faire douter de la véracité de cette association.

Contrairement à d'autres études nous n'avons pas trouvé d'association entre la présence d'un bloc de branche ou la largeur des QRS et la survenue d'arythmies ventriculaires<sup>65,80,118</sup>. Une des explications plausibles peut être liée au fait que les patients implantés d'un DAI avec fonction de resynchronisation (et donc *a priori* ayant un élargissement des QRS avec un bloc de branche) ont été exclus de notre étude.

Dans notre cohorte de patients, il existait une association significative entre le sexe masculin et la survenue de thérapies appropriées par le DAI. Ces conclusions sont conformes aux données de la littérature : l'incidence et la prévalence des arythmies ventriculaires soutenues et de la mort subite seraient plus faibles chez les femmes que chez les hommes<sup>146-148</sup>. Une des explications retenues serait une fuite plus faible de calcium du réticulum sarcoplasmique, et donc une survenue moindre de post-dépolarisations tardives chez les femmes par rapport aux hommes<sup>149</sup>. Des différences de régulation du système nerveux autonome, et d'expression/fonction des canaux ioniques pourraient également expliquer ce phénomène.

La force des associations retrouvées dans notre étude est relativement faible avec des *hazard ratio* de l'ordre de 1,5 à 2,5 faisant discuter de leur pertinence clinique et de leur intérêt dans la décision d'implanter ou non un DAI. Ces données renforcent donc l'intérêt d'explorer d'autres pistes pour prédire le risque rythmique dans cette population de patients.

### **Traitements médicamenteux**

Le traitement par Sotalol tendait à être associé à un nombre plus important de thérapies appropriées par le DAI sans atteindre la significativité en raison probablement d'un manque de puissance (seulement 7 patients de notre cohorte recevaient un traitement par Sotalol). Ces données sont concordantes avec les résultats de plusieurs études ayant étudié l'intérêt et les effets secondaires de cette molécule pour le traitement des troubles du rythme atriaux et ventriculaires. Ces études ont en effet révélé une augmentation de la mortalité chez les patients traités par Sotalol secondaires à la survenue d'arythmies ventriculaires et notamment de torsades de pointes<sup>150,151</sup>. Cela est particulièrement vrai chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique<sup>152</sup>. L'utilisation d'un tel traitement doit donc être évitée dans cette population de patients, à moins qu'ils ne soient porteurs d'un DAI. Dans tous les cas, une surveillance clinique et ECG rapprochée est recommandée<sup>13</sup>. Conformément aux résultats d'études antérieures, le traitement par amiodarone était associé à un risque moindre d'événements ventriculaires<sup>36-39</sup>. On sait cependant que cette molécule a peu voire pas d'efficacité sur la mortalité globale. Son utilisation doit donc se limiter aux cas de préventions secondaires pour traiter les arythmies ventriculaires symptomatiques. La prise d'un traitement par antiarythmique de classe I ne semblait pas significativement associée à un risque majoré de thérapies appropriées dans notre étude. On sait cependant que cette

classe thérapeutique est théoriquement contre-indiquée dans ces cardiopathies et qu'elle est associée à une augmentation de la mortalité<sup>153</sup>.

Le pourcentage de patients traités par bêtabloquants ne différait pas de manière significative entre le groupe « avec évènement » et le groupe « sans évènement ». De façon surprenante, la prise d'un traitement par IEC était associée à un risque majoré d'événements rythmiques en analyse univariée. Mais l'association mise en évidence était faible (HR 1,3) et non retrouvée en analyse multivariée.

### **Résultats de la stimulation ventriculaire programmée**

Dans notre travail, les résultats de la stimulation ventriculaire programmée ne permettaient pas de prédire la survenue d'une thérapie appropriée par le DAI. Que l'on choisissait de considérer une SVP positive en cas de survenue de tout type d'arythmie (TV polymorphe, TV monomorphe, FV) ou en cas de TV monomorphes uniquement, le résultat était le même. Ces données sont donc en désaccord avec les conclusions de plusieurs études qui avaient démontré un intérêt de ce type d'exploration dans la sélection des patients pouvant bénéficier d'un DAI<sup>103-106</sup>. Nos résultats sont d'interprétation difficile puisque tous les patients n'ont pas bénéficié de cet examen. La réalisation du test était laissée à la discrétion du médecin avec un recueil rétrospectif des données. De plus, les modalités de sa réalisation pouvaient varier d'un centre à l'autre puisqu'il n'existe pas de protocole standardisé. Nous pouvons malgré tout noter que le pourcentage de patients ayant présenté des thérapies appropriées dans le groupe « SVP négative » était relativement élevé à 34,9%.

### **Comparaison CMD vs CMI**

Nous n'avons pas mis en évidence dans cette étude de différence significative entre CMD et CMI en termes de survenue de troubles du rythme ventriculaires avec même une tendance à un nombre plus important d'événements dans le groupe CMD et cela alors même que le pourcentage d'individus de sexe masculin et le taux d'antécédents de troubles du rythme ventriculaire à l'implantation (paramètres prédictifs d'événements dans notre population) étaient significativement plus faibles dans ce groupe. L'un des biais pour l'interprétation de ce résultat tient au fait que notre population de patients atteints de CMD avait de manière significative un âge plus jeune (et donc un risque de décès de cause non rythmique moindre) et une FEVG plus basse (qui comme nous l'avons montré tend à être

associé à un risque majoré d'arythmies ventriculaires) que la population de patients ayant une CMI. Bien que nous ne nous intéressions pas à des critères forts tels que la mortalité, ces données viennent donc apporter un argument supplémentaire pour l'intérêt du DAI dans la CMD et viennent donc contrecarrer la polémique entraînée par les études SCD-HeFT et DANISH qui n'avaient pas démontré de diminution significative de la mortalité totale grâce au DAI dans ce groupe de patients<sup>38,52</sup>. Ces résultats confortent aussi ceux de méta-analyses récentes démontrant l'intérêt du DAI en prévention primaire dans la cardiopathie non ischémique avec une réduction de la mortalité globale et du taux de morts subites<sup>53,54,56</sup>.

### **Limites de l'étude**

De par le caractère rétrospectif et multicentrique du recueil, réalisé par des investigateurs différents, il existe un certain nombre de données manquantes et une hétérogénéité des données (et des durées de suivi) pouvant biaiser certains résultats. Le caractère multicentrique de l'étude a cependant l'avantage de refléter au mieux les pratiques françaises actuelles et de limiter les biais liés à des habitudes différentes de prises en charge (notamment en termes de programmation des thérapies du DAI). Ainsi, si le taux moyen d'événements par an était de 7%, il était au maximum de 10,2% dans la cohorte de Toulouse et au minimum de 4,4% dans celle de Tours. Ces données peuvent témoigner d'un réglage différent des thérapies du DAI avec par exemple des thérapies connues pour être programmées souvent plus tardivement (i.e après une durée de TV plus longue ou un nombre de cycles en TV plus grand) au CHU de Tours.

Une des difficultés de l'étude était de constituer une population homogène de patients « cas », c'est-à-dire ayant présenté des arythmies ventriculaires graves engageant le pronostic vital en cas d'absence de traitement approprié par le défibrillateur. Les patients ont été classés de façon binaire dans deux groupes : « avec événement ventriculaire significatif » et « sans événement ventriculaire significatif » en ne considérant que les troubles du rythme ayant une fréquence supérieure à 160 bpm, traités par le DAI et en dehors de tout contexte favorisant. Cette classification peut paraître arbitraire, d'autant plus que certaines TV proches de 160/min ont pu entraîner une thérapie par le DAI alors qu'elles n'étaient peut-être pas à risque de mort subite ; au contraire, des arythmies plus lentes, non traitées, peuvent être mal tolérées notamment du fait de la cardiopathie sous-jacente. Enfin des modalités de programmations spécifiques ont pu conduire à l'absence de thérapies délivrées malgré le

caractère menaçant du trouble du rythme. La relecture des tracés EGM et compte-rendus d'événements par un comité d'experts a permis de limiter ces biais en reclassifiant certains individus : ainsi trois patients ont été inclus dans le groupe « avec événement » malgré l'absence de thérapie délivrée par le DAI, en raison de TV très rapides ou de FV spontanément résolutive.

S'agissant d'un recueil rétrospectif des données pré-implantation du DAI, tous les patients n'ont pas bénéficié d'IRM cardiaque avant la mise en place du défibrillateur et nous ne disposons pas d'informations sur la présence éventuelle de fibrose myocardique dans notre population. Une méta-analyse récente a pourtant démontré l'intérêt de ce marqueur avec une association forte entre présence d'un rehaussement tardif à l'IRM et survenue d'un événement rythmique que ce soit dans la CMD ou la CMI (*odds ratio* à 5,62, IC95% [4,20 ; 7,51])<sup>117</sup>. A l'ère de gloire de l'IRM, le recueil d'une telle information aurait été plus que pertinent.

Au moment de la rédaction du protocole d'étude et des premières inclusions, le traitement par Sacubitril-Valsartan n'était pas encore disponible sur le marché français. En fin de suivi pourtant, certains patients de notre population recevaient cette thérapeutique sans que des données précises n'aient été recueillies de manière systématique pour tous les patients sur ce point. L'étude *princeps* ayant démontré l'intérêt de cette molécule et ayant autorisé sa mise sur le marché avait mis en évidence, non seulement une diminution du nombre de décès toutes causes mais également une diminution du nombre de mort subite de l'ordre de 20%<sup>35</sup>. Une étude prospective récente a mis en évidence une diminution significative des épisodes de tachycardies ventriculaires soutenues, et des chocs appropriés après remplacement du traitement par IEC ou ARAII par l'association Sacubitril-Valsartan (0,8% vs 6,7% sous inhibition seule de l'angiotensine,  $p < 0,02$ )<sup>154</sup>. Un tel traitement a ainsi pu modifier le profil de risque rythmique de nos patients. L'analyse de l'impact de ce nouveau médicament sur notre population aurait été intéressant.

Autre limite de l'étude, il n'y a pas eu de « monitoring » continu de la FEVG au cours du suivi. Certains patients ont pu en effet améliorer leur FEVG au cours du temps et donc modifier leur risque rythmique au cours du suivi. Il aurait ainsi pu être intéressant de comparer les données de FEVG de fin de suivi entre les groupes « avec événement » et « sans événement ». Par ailleurs, notre étude ne s'est intéressée qu'à la prédiction du risque rythmique chez les patients ayant une FEVG inférieure à 35%. On sait pourtant que le risque

de mort subite dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée n'est pas négligeable<sup>68,69</sup> et que puisque la majorité des patients garde une FEVG préservée en post-infarctus, la plupart des cas de mort subite survient proportionnellement dans cette catégorie de patients<sup>65</sup>.

Enfin, les données de mortalité n'étaient pas exigées par le protocole d'étude ce qui peut constituer un biais car certains décès pourraient être en rapport avec un échec des thérapies du DAI. De plus, il aurait été intéressant d'étudier la corrélation entre la mortalité et la survenue de thérapies appropriées par le DAI.

## CONCLUSION et PERSPECTIVES

---

Dans notre large cohorte mixte de patients insuffisants cardiaques implantés d'un DAI en prévention primaire de la mort subite ( $FEVG \leq 35\%$ ), les seuls facteurs prédictifs, en analyse multivariée, de la survenue de troubles du rythme ventriculaires traités par le défibrillateur (par choc électrique interne ou ATP) étaient le sexe masculin, l'absence de traitement par amiodarone et un antécédent de troubles du rythme ventriculaires avant l'implantation (ESV, TV lente, TVNS ou FV en phase aiguë d'infarctus). Une FEVG basse et un traitement par Sotalol semblaient associés à un risque majoré d'événements mais sans atteindre le seuil de significativité. La force des associations retrouvées était faible avec des *hazard ratio* de l'ordre de 1,5 à 2,5. Ces données témoignent de la difficulté, à ce jour, d'identifier des paramètres cliniques, ECG ou biologiques fiables et puissants pour prédire la survenue d'événements rythmiques dans cette population à risque. D'autres pistes doivent donc être explorées. Le domaine de la génétique semble ainsi très prometteur.

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative du risque rythmique entre cardiomyopathie dilatée primitive et cardiopathie d'origine ischémique. Bien que dans notre population, les patients implantés d'un DAI pour CMD étaient plus jeunes et avaient une FEVG plus basses que ceux atteints d'une CMI, ce travail plaide donc en faveur d'une implantation justifiée du DAI dans cette indication.

### **Perspectives : les analyses génétiques**

Notre population d'étude est similaire en termes de risque rythmique et de présentation clinique à celle des patients implantés en prévention primaire pour cardiopathie à FEVG altérée ( $FEVG \leq 35\%$ ). De plus, il s'agit d'une cohorte homogène pour ce qui concerne l'origine géographique des patients inclus. Cela va nous permettre de réaliser une étude d'association pangénomique (GWAS, *genome-wide association study*) afin d'identifier des marqueurs génétiques prédictifs de la survenue d'arythmies ventriculaires, et donc impliqués dans la mort subite d'origine cardiaque.

Quelques analyses génétiques ont déjà été réalisées sur les premiers patients inclus dans notre cohorte avec une approche de type « gène candidat » étudiant neuf polymorphismes : six provenant d'études ayant montré une association significative entre un SNP et des événements de mort subite, soit en post-infarctus soit dans la cardiopathie dilatée

primitive (rs5443, rs5186, rs1801253, rs2824292, rs3745297, rs9838682) et trois ayant montré une association avec la mort subite dans le syndrome de Brugada (rs11708996, rs10428132 et rs9388451). Le résultat principal de cette analyse préliminaire était une association proche de la significativité entre l'allèle majeur « G » du rs10428132 situé sur le gène SCN10A (codant pour l'isoforme Nav1.8 du canal sodique) et le risque de mort subite chez les patients insuffisants cardiaques ( $p=0.051$  (OR=1.29)). Cette association devenait significative après exclusion des patients traités par amiodarone, qui constituaient un probable facteur de confusion. Le génotypage des autres polymorphismes candidats décrits dans la littérature n'a révélé aucune association significative.

Les étapes suivantes de ce vaste projet seront donc d'une part de renouveler les analyses des neuf polymorphismes sur l'ensemble de la cohorte afin d'augmenter notre puissance statistique et de conforter nos résultats, et d'autre part de réaliser une analyse sans *a priori* de type GWAS qui permet d'étudier plusieurs centaines de milliers de SNPs sur l'ensemble du génome. Cela permettra peut-être de découvrir d'autres gènes ou d'autres voies physiopathologiques impliqués dans la mort subite et la survenue d'arythmies ventriculaires.

Devant les limites rencontrées par une approche clinique isolée, l'objectif est d'améliorer la stratification du risque rythmique individuel chez les patients insuffisants cardiaques à l'aide de la génétique.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **69**, 1167 (2016).
2. Mosterd, A. & Hoes, A. W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* **93**, 1137–1146 (2007).
3. Roger, V. L. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* **113**, 646–659 (2013).
4. Benjamin, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* (2018). doi:10.1161/CIR.0000000000000558
5. Maggioni, A. P. *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* **15**, 808–817 (2013).
6. Shen, L. *et al.* Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **377**, 41–51 (2017).
7. Goldman, S. *et al.* Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* **87**, VI24-31 (1993).
8. Mozaffarian, D. *et al.* Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* **116**, 392–398 (2007).
9. Luu, M., Stevenson, W. G., Stevenson, L. W., Baron, K. & Walden, J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* **80**, 1675–1680 (1989).
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* **353**, 2001–2007 (1999).
11. Stevenson, W. G. & Sweeney, M. O. Arrhythmias and sudden death in heart failure. *Jpn. Circ. J.* **61**, 727–740 (1997).
12. Moran, A. E., Roth, G. A., Narula, J. & Mensah, G. A. 1990-2010 Global Cardiovascular Disease Atlas. *Global Heart* **9**, 3–16 (2014).
13. Priori, S. G. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* **36**, 2793–2867 (2015).
14. de Vreede-Swagemakers, J. J. *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30**, 1500–1505 (1997).
15. Fishman, G. I. *et al.* Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* **122**, 2335–2348 (2010).
16. Stevenson, W. G., Stevenson, L. W., Middlekauff, H. R. & Saxon, L. A. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* **88**, 2953–2961 (1993).
17. Pouleur, A.-C. *et al.* Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* **122**, 597–602 (2010).
18. Wit, A. L. Basic Electrophysiologic Mechanisms of Sudden Cardiac Death Caused by Acute Myocardial Ischemia and Infarction. *Card Electrophysiol Clin* **9**, 525–536 (2017).

19. Barber, M. J., Mueller, T. M., Davies, B. G., Gill, R. M. & Zipes, D. P. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation* **72**, 623–631 (1985).
20. Roberts, W. C., Siegel, R. J. & McManus, B. M. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am. J. Cardiol.* **60**, 1340–1355 (1987).
21. Pogwizd, S. M. *et al.* Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. *Circulation* **86**, 1872–1887 (1992).
22. Tomaselli, G. F. & Zipes, D. P. What Causes Sudden Death in Heart Failure? *Circulation Research* **95**, 754–763 (2004).
23. Jouven, X., Desnos, M., Guerot, C. & Ducimetière, P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* **99**, 1978–1983 (1999).
24. Dekker, L. R. C. *et al.* Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* **114**, 1140–1145 (2006).
25. Friedlander, Y. *et al.* Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* **97**, 155–160 (1998).
26. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* **316**, 1429–1435 (1987).
27. SOLVD Investigators *et al.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **325**, 293–302 (1991).
28. Pfeffer, M. A. *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* **327**, 669–677 (1992).
29. Swedberg, K. *et al.* Candesartan in heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *J. Card. Fail.* **5**, 276–282 (1999).
30. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* **353**, 9–13 (1999).
31. Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* **357**, 1385–1390 (2001).
32. Packer, M. *et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* **106**, 2194–2199 (2002).
33. Pitt, B. *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* **341**, 709–717 (1999).
34. Pitt, B. *et al.* Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* **348**, 1309–1321 (2003).
35. McMurray, J. J. V. *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* **371**, 993–1004 (2014).
36. Cairns, J. A., Connolly, S. J., Roberts, R. & Gent, M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial

- Investigators. *Lancet* **349**, 675–682 (1997).
37. Julian, D. G. *et al.* Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* **349**, 667–674 (1997).
  38. Bardy, G. H. *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **352**, 225–237 (2005).
  39. Torp-Pedersen, C. *et al.* The safety of amiodarone in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* **13**, 340–345 (2007).
  40. Bänsch, D. *et al.* Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* **108**, 3011–3016 (2003).
  41. Brugada, J. *et al.* Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: an alternative in incessant ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 2036–2043 (2003).
  42. Stevenson, W. G. & Soejima, K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation* **115**, 2750–2760 (2007).
  43. Moss, A. J. *et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1933–1940 (1996).
  44. Moss, A. J. *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* **346**, 877–883 (2002).
  45. Bristow, M. R. *et al.* Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **350**, 2140–2150 (2004).
  46. Hohnloser, S. H. *et al.* Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2481–2488 (2004).
  47. Steinbeck, G. *et al.* Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1427–1436 (2009).
  48. Bigger, J. T. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* **337**, 1569–1575 (1997).
  49. Bänsch, D. *et al.* Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* **105**, 1453–1458 (2002).
  50. Strickberger, S. A. *et al.* Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 1707–1712 (2003).
  51. Kadish, A. *et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2151–2158 (2004).
  52. Køber, L. *et al.* Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **375**, 1221–1230 (2016).
  53. Wolff, G. *et al.* Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* (2017). doi:10.1007/s00392-017-1079-0
  54. Akel, T. & Lafferty, J. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* **35**, (2017).
  55. Desai, A. S., Fang, J. C., Maisel, W. H. & Baughman, K. L. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *JAMA* **292**, 2874–2879 (2004).
56. Golwala, H., Bajaj, N. S., Arora, G. & Arora, P. Implantable Cardioverter-Defibrillator for Nonischemic Cardiomyopathy: An Updated Meta-Analysis. *Circulation* **135**, 201–203 (2017).
  57. Smith, T. *et al.* The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur. Heart J.* **34**, 211–219 (2013).
  58. Goldenberg, I. *et al.* Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* **122**, 1265–1271 (2010).
  59. van der Heijden, A. C. *et al.* The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm* **12**, 1169–1176 (2015).
  60. Chung, M. K. *et al.* Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 194–203 (2010).
  61. Epstein, A. E. *et al.* Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 2000–2007 (2013).
  62. Zishiri, E. T. *et al.* Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **6**, 117–128 (2013).
  63. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **309**, 331–336 (1983).
  64. La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Marcus, F. I., Mortara, A. & Schwartz, P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* **351**, 478–484 (1998).
  65. Mäkikallio, T. H. *et al.* Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J.* **26**, 762–769 (2005).
  66. Gorgels, A. P. M., Gijssbers, C., de Vreede-Swagemakers, J., Lousberg, A. & Wellens, H. J. J. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur. Heart J.* **24**, 1204–1209 (2003).
  67. Stecker, E. C. *et al.* Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 1161–1166 (2006).
  68. Solomon, S. D. *et al.* Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* **110**, 2180–2183 (2004).
  69. Zile, M. R. *et al.* Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* **121**, 1393–1405 (2010).
  70. Bailey, J. J., Berson, A. S., Handelsman, H. & Hodges, M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **38**, 1902–1911 (2001).
  71. Narayanan, K. *et al.* Frequency and determinants of implantable cardioverter defibrillator deployment among primary prevention candidates with subsequent sudden cardiac arrest in the community. *Circulation* **128**, 1733–1738 (2013).

72. Providência, R. *et al.* Outcome of Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy According to New York Heart Association Functional Classification. *Am. J. Cardiol.* **118**, 1225–1232 (2016).
73. Cheng, A. *et al.* Protein biomarkers identify patients unlikely to benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: findings from the Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators (PROSE-ICD). *Circ Arrhythm Electrophysiol* **7**, 1084–1091 (2014).
74. Scott, P. A., Barry, J., Roberts, P. R. & Morgan, J. M. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **11**, 958–966 (2009).
75. Levine, Y. C. *et al.* B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm* **11**, 1109–1116 (2014).
76. Pun, P. H. *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am. J. Kidney Dis.* **64**, 32–39 (2014).
77. Borleffs, C. J. W. *et al.* Recurrence of ventricular arrhythmias in ischaemic secondary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: long-term follow-up of the Leiden out-of-hospital cardiac arrest study (LOHCAT). *Eur. Heart J.* **30**, 1621–1626 (2009).
78. Berger, R. *et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* **105**, 2392–2397 (2002).
79. Ahmad, T. *et al.* Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* **2**, 260–268 (2014).
80. Goldberger, J. J., Subačius, H., Patel, T., Cunnane, R. & Kadish, A. H. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 1879–1889 (2014).
81. Maggioni, A. P. *et al.* Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* **87**, 312–322 (1993).
82. Hartikainen, J. E., Malik, M., Staunton, A., Poloniecki, J. & Camm, A. J. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **28**, 296–304 (1996).
83. Ikeda, T. *et al.* Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 2268–2274 (2006).
84. Huikuri, H. V. *et al.* Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **30**, 689–698 (2009).
85. Buxton, A. E. *et al.* Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 1150–1157 (2007).
86. Kalahasti, V. *et al.* QRS duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* **92**, 798–803 (2003).
87. Buxton, A. E. *et al.* QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 310–316 (2005).
88. Stein, P. K., Sanghavi, D., Domitrovich, P. P., Mackey, R. A. & Deedwania, P.

Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **19**, 1037–1042 (2008).

89. Chow, T. *et al.* Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 1607–1615 (2008).

90. Costantini, O. *et al.* The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 471–479 (2009).

91. Armoundas, A. A., Hohnloser, S. H., Ikeda, T. & Cohen, R. J. Can microvolt T-wave alternans testing reduce unnecessary defibrillator implantation? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **2**, 522–528 (2005).

92. Exner, D. V. *et al.* Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 2275–2284 (2007).

93. De Ferrari, G. M. & Sanzo, A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm* **6**, S29–35 (2009).

94. Bloomfield, D. M. *et al.* Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* **110**, 1885–1889 (2004).

95. Chan, P. S., Gold, M. R. & Nallamothu, B. K. Do Beta-blockers impact microvolt T-wave alternans testing in patients at risk for ventricular arrhythmias? A meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **21**, 1009–1014 (2010).

96. Antzelevitch, C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **293**, H2024–2038 (2007).

97. Panikkath, R. *et al.* Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **4**, 441–447 (2011).

98. Rosenthal, T. M. *et al.* T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **12**, 1789–1797 (2015).

99. McClements, B. M. & Adgey, A. A. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J. Am. Coll. Cardiol.* **21**, 1419–1427 (1993).

100. Savard, P. *et al.* Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* **96**, 202–213 (1997).

101. Gomes, J. A. *et al.* Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* **104**, 436–441 (2001).

102. Gold, M. R. *et al.* A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.* **36**, 2247–2253 (2000).

103. Schmitt, C. *et al.* Value of programmed ventricular stimulation for prophylactic internal cardioverter-defibrillator implantation in postinfarction patients preselected by

- noninvasive risk stratifiers. *Journal of the American College of Cardiology* **37**, 1901–1907 (2001).
104. De Ferrari, G. M. *et al.* Predictive value of programmed ventricular stimulation in patients with ischaemic cardiomyopathy: implications for the selection of candidates for an implantable defibrillator. *Europace* **9**, 1151–1157 (2007).
105. Zaman, S. *et al.* Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* **129**, 848–854 (2014).
106. Gatzoulis, K. A. *et al.* Primary prevention of sudden cardiac death in a nonischemic dilated cardiomyopathy population: reappraisal of the role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **6**, 504–512 (2013).
107. Daubert, J. P. *et al.* Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 98–107 (2006).
108. Camm, A. J. *et al.* Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* **109**, 990–996 (2004).
109. Klingenhöben, T. & Hohnloser, S. H. Usefulness of risk stratification for future cardiac events in infarct survivors with severely depressed versus near-normal left ventricular function: results from a prospective long-term follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **8**, 68–74 (2003).
110. Huikuri, H. V. *et al.* Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm* **7**, 229–235 (2010).
111. Mordi, I., Bezerra, H., Carrick, D. & Tzemos, N. The Combined Incremental Prognostic Value of LVEF, Late Gadolinium Enhancement, and Global Circumferential Strain Assessed by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* **8**, 540–549 (2015).
112. Negishi, K. *et al.* Left atrial booster pump function is an independent predictor of subsequent life-threatening ventricular arrhythmias in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **17**, 1153–1160 (2016).
113. Haugaa, K. H. *et al.* Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **25**, 667–673 (2012).
114. Iles, L. *et al.* Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 821–828 (2011).
115. Gulati, A. *et al.* Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* **309**, 896–908 (2013).
116. Masci, P. G. *et al.* Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. *Circ Heart Fail* **7**, 448–456 (2014).
117. Disertori, M. *et al.* Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging* **9**, 1046–1055 (2016).
118. Halliday, B. P. *et al.* Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation* **135**, 2106–2115 (2017).

119. Puntmann, V. O. *et al.* T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* **9**, 40–50 (2016).
120. Chen, Z. *et al.* Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* **12**, 792–801 (2015).
121. Merlet, P. *et al.* Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Nucl. Med.* **40**, 917–923 (1999).
122. Jacobson, A. F. *et al.* Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2212–2221 (2010).
123. Goldenberg, I. *et al.* Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 288–296 (2008).
124. Ramírez, J. *et al.* Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model. *PLoS ONE* **12**, e0186152 (2017).
125. Biolo, A. *et al.* Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am. J. Cardiol.* **102**, 726–732 (2008).
126. Wieneke, H. *et al.* Better identification of patients who benefit from implantable cardioverter defibrillators by genotyping the G protein  $\beta$  subunit (GNB3) C825T polymorphism. *Basic Res Cardiol* **101**, 447–451 (2006).
127. Arvanitis, D. A. *et al.* The Ser96Ala variant in histidine-rich calcium-binding protein is associated with life-threatening ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **29**, 2514–2525 (2008).
128. Tseng, Z. H. *et al.* Association of TGFBR2 polymorphism with risk of sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* **6**, 1745–1750 (2009).
129. Arking, D. E., Chugh, S. S., Chakravarti, A. & Spooner, P. M. Genomics in sudden cardiac death. *Circ. Res.* **94**, 712–723 (2004).
130. Aouizerat, B. E. *et al.* GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* **11**, 29 (2011).
131. Wieneke, H. *et al.* Polymorphisms in the GNAS Gene as Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death: Results From the DISCOVERY Trial and Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Journal of the American Heart Association* **5**, e003905 (2016).
132. Splawski, I. *et al.* Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* **297**, 1333–1336 (2002).
133. Abbott, G. W. *et al.* MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* **97**, 175–187 (1999).
134. Tomás, M. *et al.* Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2745–2752 (2010).
135. Albert, C. M. *et al.* Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **3**, 222–229 (2010).

136. Kao, W. H. L. *et al.* Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation* **119**, 940–951 (2009).
137. Murray, S. S. *et al.* Genome-wide association of implantable cardioverter-defibrillator activation with life-threatening arrhythmias. *PLoS ONE* **7**, e25387 (2012).
138. Pereira, A. C. On the use of genetic risk scores to predict cardiovascular disease in the general population. *Heart* **102**, 1612–1613 (2016).
139. Priori, S. G. Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. *Indian Heart J* **66**, S58–S60 (2014).
140. Wilkoff, B. L. *et al.* Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 541–550 (2008).
141. Moss, A. J. *et al.* Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2275–2283 (2012).
142. Álvarez-Álvarez, B. *et al.* Impact of Acute Coronary Syndrome Complicated by Ventricular Fibrillation on Long-term Incidence of Sudden Cardiac Death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **68**, 878–884 (2015).
143. Bougouin, W. *et al.* Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur. Heart J.* **35**, 116–122 (2014).
144. Masuda, M. *et al.* Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ. J.* **80**, 1539–1547 (2016).
145. de Jong, J. S. S. G. *et al.* Prognosis among survivors of primary ventricular fibrillation in the percutaneous coronary intervention era. *Am. Heart J.* **158**, 467–472 (2009).
146. Lampert, R. *et al.* Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 2293–2299 (2004).
147. Tompkins, C. M. *et al.* Sex Differences in Device Therapies for Ventricular Arrhythmias or Death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **26**, 862–871 (2015).
148. Gillis, A. M. Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias: Sex Differences in Electrophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, and Clinical Outcomes. *Circulation* **135**, 593–608 (2017).
149. Fischer, T. H. *et al.* Sex-dependent alterations of Ca<sup>2+</sup> cycling in human cardiac hypertrophy and heart failure. *Europace* **18**, 1440–1448 (2016).
150. Fetsch, T. *et al.* Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur. Heart J.* **25**, 1385–1394 (2004).
151. Lafuente-Lafuente, C., Valembois, L., Bergmann, J.-F. & Belmin, J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* CD005049 (2015). doi:10.1002/14651858.CD005049.pub4
152. Waldo, A. L. *et al.* Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* **348**, 7–12 (1996).
153. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect

of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **321**, 406–412 (1989).

154. de Diego, C. *et al.* Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* **15**, 395–402 (2018).

## ANNEXES

---

### ANNEXE 1 : Classification NYHA du handicap causé par l'insuffisance cardiaque

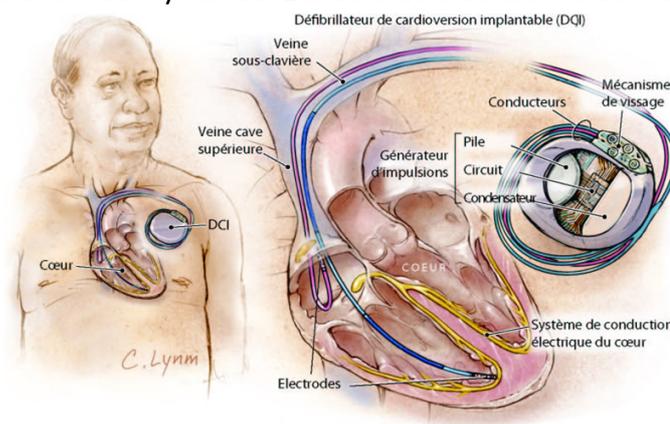
<b>Classe I</b>	Aucune limitation des activités physiques Ni dyspnée ni fatigue lors des activités de la vie courante
<b>Classe II</b>	Limitation modérée des activités physiques Gêne lors des activités physiques importantes Pas de gêne au repos
<b>Classe III</b>	Limitation franche des activités physiques Gêne lors des activités, même modérées, de la vie courante Pas de gêne au repos
<b>Classe IV</b>	Incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante sans une gêne importante Gêne au repos

## ANNEXE 2 : Fonctionnement du défibrillateur automatique implantable (d'après Carroz, et al, Revue Médicale Suisse, 2013)

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) est un dispositif cardiaque implantable capable d'identifier et de traiter les arythmies ventriculaires malignes. Le DAI fonctionne comme moniteur cardiaque et délivre des thérapies après que des algorithmes de discrimination aient confirmé une origine ventriculaire de l'arythmie. Les composants de base du DAI sont :

- Le générateur d'impulsion qui contient les circuits électroniques
- Le condensateur permettant l'accumulation et la décharge d'une quantité définie d'énergie servant à la défibrillation
- La batterie

Ces trois composants sont logés dans le boîtier du DAI. Le générateur est connecté à une sonde de défibrillation placée dans le ventricule droit (VD) qui possède un système de pacing/sensing (pour la stimulation/détection ventriculaire droite) et un système de défibrillation (appelé « coil ») sur la même sonde. Les coils ont la caractéristique de pouvoir accumuler une charge électrique importante puis délivrer un choc de défibrillation biphasique au travers du myocarde. Les coils et le boîtier servent de pôles pour la défibrillation.



### Composants et implantation d'un DAI (d'après [www.brusselsheartcenter.be](http://www.brusselsheartcenter.be))

Les DAI peuvent être monochambre (une sonde dans le VD), double-chambre (une sonde dans le VD et une sonde de stimulation/détection dans l'oreillette droite) ou triple-chambre (la troisième sonde de stimulation étant située au niveau du sinus coronaire au contact du ventricule gauche) dans le cadre d'un traitement de resynchronisation cardiaque. L'implantation se fait habituellement au niveau prépectoral gauche (car elle offre de meilleurs vecteurs de défibrillation par rapport au côté droit).

La détection par le défibrillateur d'une arythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital entraîne deux modalités possibles d'arrêt de celle-ci. En cas de TV relativement lente (généralement entre 160 et 220/min) la stimulation anti-tachycardique (SAT) correspond à la stimulation rapide du ventricule droit (VD) permettant d'« enrayer » la majorité des TV de façon non traumatique. La deuxième modalité consiste à délivrer un choc électrique interne d'environ 30 Joules, soit en cas d'échec de la SAT ou soit d'emblée en cas de TV très rapide >220/min ou de FV.

En France, il existe 5 grands fabricants de DAI : Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Livanova, et Medtronic.

**ANNEXE 3 : Liste des centres, investigateurs principaux et experts ayant participé au projet**

Numéro	Centre	Investigateur principal	Experts
1	CHU Angers	Dr DUPUIS Jean-Marc	
2	CHU Bordeaux	Dr BORDACHAR Pierre	X
3	CHU Brest	Pr MANSOURATI Jacques	
4	Caen - Clinique St Martin	Dr Olivier CITERNE	
5	CHU Clermont-Ferrand	Dr LAMAISON Dominique	
6	CHU Dijon	Dr LAURENT Gabriel	
7	CHU Grenoble	Pr DEFAYE Pascal	X
8	CH La Rochelle	Dr BRU Paul	
9	CHU Lille	Dr KLUG Didier	X
10	CHU Marseille	Dr DEHARO Jean-Claude	
11	CHU Lyon	Pr CHEVALIER Philippe	
12	CHU Montpellier	Dr PASQUIE Jean-Luc	
13	CHU Nancy	Pr SADOUL Nicolas	X
14	CHU Nantes	Pr PROBST Vincent	X
15	CHU Rennes	Pr MABO Philippe	X
16	CHU Rouen	Pr ANSELME Frédéric	
17	Rouen - Clinique St Hilaire	Dr LE FRANC Pierre	
18	Saint Denis - Centre Cardiologique du Nord	Dr PIOT Olivier	
19	CHU Strasbourg	Dr JESEL Laurence	
20	CHU Toulouse	Dr MAURY Philippe	
21	Toulouse - Clinique Pasteur	Dr BOVEDA Serge	
22	CHU Tours	Pr BABUTY Dominique	

## ANNEXE 4 : Feuille d'information et de consentement patient

	<b>Constitution d'une collection d'échantillons pour un Programme de recherche scientifique intitulé « Génétique et biomarqueurs des pathologies cardiovasculaires, respiratoires et leurs facteurs de risques »</b>	Date d'application : 21/11/2011 Page 1 sur 2
---	--	---

**Mademoiselle, Madame, Monsieur,**

Votre prise en charge peut nécessiter des prélèvements (prise de sang, biopsies...). Après avoir été utilisés pour votre diagnostic ou traitement, vos échantillons peuvent présenter un intérêt pour la recherche. Il peut s'agir de recherches liées à votre pathologie ou à d'autres domaines médicaux.

Pour ces recherches, il pourra vous être proposé un prélèvement de sang supplémentaire. Ce prélèvement ne sera réalisé que s'il ne comporte que des risques négligeables. Ces recherches pourront également nécessiter le recueil de vos données médicales, y compris vos origines ethniques ou raciales, seulement si celle-ci présente un intérêt justifié pour la recherche.

La recherche nommée en en-tête de ce document et décrite sur la page de consentement pourra comprendre l'examen de vos caractéristiques génétiques. Mais elle n'a pas vocation à modifier ou adapter votre prise en charge, pour vous même ou votre famille. Elle n'a notamment pas pour objectif de poser, confirmer ou infirmer le diagnostic d'une maladie génétique, de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine d'une maladie.

De manière générale, les résultats produits par ces recherches ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. L'objectif des recherches est de favoriser le développement des connaissances en santé. Les résultats des recherches doivent ensuite être confirmés par des études cliniques complémentaires, pour aboutir à de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements médicaux ou chirurgicaux.

Si vous le souhaitez, votre médecin pourra vous informer des résultats globaux de cette recherche.

Bien que cela n'en soit pas l'objectif, il peut toutefois arriver que les travaux de recherche mettent en évidence de nouveaux résultats intéressant votre santé. Vous avez la possibilité de préciser, au sein du formulaire joint, votre choix d'être tenu(e) informé(e) ou non de ces résultats.

### **La réalisation des recherches**

Les travaux de recherche pourront être conduits par les équipes du CHU de Nantes seules, ou en collaboration avec des équipes d'autres structures de recherche publique (par exemple l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM). Ces équipes peuvent être privées, industrielles, françaises ou étrangères. Des recherches pourront aussi être conduites par ces organismes en dehors de toute collaboration avec le CHU de Nantes. Pour cela, le CHU de Nantes pourra transférer gratuitement vos échantillons et les données médicales associées.

Toutes les recherches du CHU de Nantes sont réalisées dans des conditions strictes de confidentialité conformes à la réglementation. Toutes les données sont systématiquement codées. Les échanges et le transfert d'échantillons et de données entre équipes de recherche peuvent être nationaux ou internationaux.

### **L'encadrement des recherches**

Toutes ces recherches sont soumises au Comité de Protection des Personnes compétent et font l'objet d'une déclaration/autorisation auprès du Ministère en charge de la recherche. Le traitement automatisé des informations médicales vous concernant a fait l'objet d'un avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé, et/ou d'une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

### **Votre information et le recueil de votre consentement**

La conservation, l'utilisation des échantillons et des données médicales collectés et leur éventuelle cession à des fins scientifiques nécessitent votre autorisation, en vertu des lois de « Bioéthique » (29 juillet 1994, 6 août 2004, 7 juillet 2011) et de la loi « Informatique et liberté » du 6 janvier 1978 modifiée.

**Vous pouvez poser toutes les questions nécessaires à votre médecin.**

**Lorsque vous nous aurez fait part de votre décision, vous pourrez changer d'avis à tout moment sans que cela ne modifie votre prise en charge et ses conditions.**

PARTIE RÉSERVÉE AU SERVICE DE RECHERCHE CARDIO-GENÉTIQUE :

Nom étude : GENECHOC



**Constitution d'une collection d'échantillons pour un Programme de recherche scientifique intitulé « Génétique et biomarqueurs des pathologies cardiovasculaires, respiratoires et leurs facteurs de risques »**

Date d'application : 21/11/2011  
Page 2 sur 2

L'Institut du Thorax du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes réalise un programme de recherche scientifique sur la génétique et les biomarqueurs des pathologies cardiovasculaires, respiratoires et leurs facteurs de risque. Son but est de permettre la découverte de marqueurs génétiques ou biologiques associés à la survenue ou à l'évolution des maladies, afin d'améliorer le développement des connaissances dans le domaine de la santé. Ce programme est réalisé à partir des échantillons disponibles au décours de la prise en charge des patients, ou grâce à la réalisation d'un prélèvement de sang ne comportant que des risques négligeables. Il pourra également comprendre l'examen de vos caractéristiques génétiques. En cas d'absence de consentement, ces échantillons biologiques seront détruits et aucun prélèvement de sang ne sera réalisé. Ce programme de recherche peut également nécessiter le recueil de données médicales vous concernant, y compris des informations d'origine ethnique ou raciale. Afin de respecter leur confidentialité, ces données seront codées.

Merci de nous indiquer votre décision en **complétant et signant** ce document qui sera joint à votre dossier médical et transmis au service en charge du stockage des échantillons biologiques.

Je déclare avoir compris le but et les modalités de ce programme, qui m'ont été expliqués par le Dr/Pr .....

Cochez les cases correspondant à votre situation et à votre choix : de la Clinique Pasteur de Toulouse

Je soussigné(e) **(la personne prélevée)** :

Mlle  Mme  M.

Nom de famille : ..... Nom de jeune fille : .....

Prénom : .....

né(e) le : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| à : (lieu de naissance) .....

précise :

être majeur et ne bénéficier d'aucune mesure de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice)

être mineur \*

bénéficier d'une mesure de protection légale :  Tutelle,  Curatelle,  sauvegarde de justice

**le cas échéant, le ou les représentants légaux (uniquement pour les mineurs ou les personnes protégées par la loi) ; la personne de confiance désignée ou un membre de la famille (pour les situations d'urgence)**

Mlle  Mme  M.

Mlle  Mme  M.

Nom de famille : ..... Nom de famille : .....

Prénom : ..... Prénom : .....

Nom de jeune fille : ..... Nom de jeune fille : .....

Né le : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| Né(e) le : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

à (lieu de naissance) : ..... à (lieu de naissance) : .....

Je suis libre de refuser ou d'accepter ma participation à la réalisation de cette recherche et à l'utilisation des données associées.

**Ma décision n'aura aucun effet sur ma prise en charge médicale, notamment sur la qualité des soins qui me sont et me seront apportés.**

*Merci d'indiquer votre décision en cochant la ou les cases correspondant à votre choix*

**Je consens ou**  **je refuse de faire don de mes échantillons au CHU de Nantes : il s'agit des échantillons disponibles au cours de ma prise en charge ou par prélèvement direct de sang.** Les échantillons et les données associées codées me concernant, seront **conservés et utilisés par le CHU de Nantes** pour la recherche décrite en haut de ce formulaire dans les conditions présentées dans la note d'information jointe.

**Je consens ou**  **je refuse que mes échantillons soient utilisés pour la recherche en dehors du CHU de Nantes : il s'agit de mes échantillons biologiques, ainsi que des données associées codées. J'accepte qu'ils soient laissés à l'usage de tiers en France ou à l'étranger, dans le respect de la réglementation, afin qu'il(s) effectue(nt) la recherche décrite en haut de ce formulaire et dans les conditions présentées par l'équipe médicale ainsi que dans la note d'information jointe.**

**Je souhaite ou**  **je ne souhaite pas : être informé(e) dans le cas où les travaux de recherche mettent en évidence de nouveaux résultats intéressants ma santé.**

*Ce formulaire, ainsi que toutes les informations personnelles me concernant resteront strictement confidentiels, sont et resteront couverts par le secret professionnel et médical, ainsi que par le respect dû à ma vie privée. En vertu de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée (notamment par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) le traitement informatisé de mes données personnelles a été autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et je dispose à cet égard d'un droit d'accès, d'opposition, et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment, par l'intermédiaire de mon médecin.*

Je suis libre de revenir sur ma décision en le signifiant au secrétariat de la direction de la recherche, 5 allée de l'île Gioriette, 44 093 NANTES cedex 01 ; par téléphone : 02 53 48 28 35 ; par fax : 02 53 48 28 36 ; ou par e-mail : rderecherche@chu-nantes.fr

Préciser dans la demande le service et le nom du programme (mentionnés en haut de page)

Date : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

Signature du patient :

Signature des représentants légaux\* :

Signature du médecin :

\*Pour les mineurs : si la mère ou le père signe seul, il s'engage à avoir obtenu l'accord de l'autre parent

PARTIE RESERVEE AU SERVICE DE RECHERCHE CARDIO-GENETIQUE :

Patient ayant reçu un traitement électrique : groupe « traitement approprié »

Nom étude : GENETIIOC

Patient n'ayant pas reçu de traitement électrique : groupe « sans événements »

## ANNEXE 5 : Copies d'écran des feuilles de recueil de données présentes dans le logiciel Integralis

Sauvegarder votre saisie | Liste des patients | Rech. Avancée | Ajout d'un dossier | Impression

**Base DAI**

**Informations DAI**

Centre implanteur  Date implantation   
 Implodeur  Modèle   
 Médecin référent  Marque   
 Dernier suivi le

**Données de Préimplantation**

Motif   
 ATCD IDM  Date   
 Trouble du rythme auriculaire  FEVG (%)   
 Trouble du rythme ventriculaire  Classe NYHA   
 Coronarographie  Créat (μmol/l)   
 EEP réalisée  Résultat EEP

**ECG**

Rythme   
 FC (bpm)  PR (ms)   
 QRS (ms)  QTc (ms)   
 Tbl conduction intraventriculaire   
 Séquelle IDM  Non  Antérieur  Apical  Latéral  Inférieur  
 Hypertrophie ventriculaire gauche

Sauvegarder votre saisie | Liste des patients | Rech. Avancée | Ajout d'un dossier | Impression

**Traitement**

**Traitement**

Au moment de l'evt déterminant  
 Au terme du suivi (pas d'evt déterminant)

Béta Bloquant  Dose max %   
 Sotalol  Dose max %   
 IEC  Dose max %   
 ARA II  Dose max %   
 Aspirine   
 Statine   
 Amiodarone   
 AA Classe 1

Sauvegarder votre saisie | Liste des patients | Rech. Avancée | Ajout d'un dossier | Impression

Identité  
Courriers  
Biologie  
ATCD  
Facteurs de Risque  
Traitements  
Prélèvements  
Surveillance  
Synthèse Documents

Modules +  
Dossiers -

Genechoc -  
Base DAI  
Evt Déterminant  
Traitement  
Autres Evts Ryhtm.  
Plvt Génétique

**Autres Evts Ryhtm.**

**Pas d'évènements rythmologiques**

Ajouter un évènement de trouble du rythme supraventriculaire

*Troubles du Rythme Supraventriculaires*

Date Tbl	Type Tbl	Durée Tbl (j)	Commentaires

Ajouter un évènement de choc inapproprié

*Chocs inappropriés*

Date du choc	Cause du choc	Commentaires

Sauvegarder votre saisie | Liste des patients | Rech. Avancée | Ajout d'un dossier | Impression

Identité  
Courriers  
Biologie  
ATCD  
Facteurs de Risque  
Traitements  
Prélèvements  
Surveillance  
Synthèse Documents

Modules +  
Dossiers -

Genechoc -  
Base DAI  
Evt Déterminant  
Traitement  
Autres Evts Ryhtm.  
Plvt Génétique

**Evt Déterminant**

**Evènement Déterminant**

Date du Trouble du Rythme

Type

Fréquence (bpm)

ATP délivré

Choc délivré

NOM : ETIENNE

PRENOM : PAULINE

**Titre de Thèse** : Etude GENECHOC : Identification des facteurs cliniques et génétiques modulant le risque rythmique chez les patients à fonction ventriculaire gauche altérée

---

## RESUME

**Introduction** : L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire de la mort subite chez les patients atteints d'une cardiopathie à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée est devenue habituelle. Cependant, le nombre de patients qui bénéficient réellement du DAI est limité. L'objectif de notre étude est d'identifier des facteurs cliniques et génétiques autres que la FEVG pour prédire le risque rythmique dans cette population.

**Méthodes** : Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle constituée de patients implantés en prévention primaire d'un DAI simple ou double chambre pour une cardiopathie à FEVG inférieure à 35%. Les inclusions ont été réalisées dans 22 centres français entre décembre 2009 et octobre 2017. Les patients implantés d'un DAI avec fonction de resynchronisation étaient exclus.

**Résultats** : 1156 patients (âge moyen  $58 \pm 11$  ans, 86% d'hommes) ont été suivis pendant une durée médiane de 73 mois. 78,5% avaient une cardiopathie ischémique (CMI), 19,6% une cardiomyopathie dilatée primitive (CMD), 1,1% une cardiopathie post-valvulaire et 0,7% une cardiopathie d'une autre origine. La FEVG moyenne était de  $27 \pm 5\%$ . Les patients recevaient un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque : 93,1% étaient traités par bêtabloquant, 75,9% par IEC et 19,1% par ARAII. 425 patients (36,8%) ont bénéficié d'une thérapie appropriée par le DAI (choc électrique interne ou stimulation antitachycardique). La survie sans événement ne différait pas entre CMD et CMI ( $p=0,16$ ). Après analyse multivariée, les seuls paramètres qui restaient associés à la survenue de thérapies appropriées étaient le sexe masculin (HR 2,1 [1,4-3,0],  $p=0,0002$ ), l'absence de traitement par amiodarone (HR 1,7 [1,2-2,6],  $p=0,005$ ), et l'antécédent de troubles du rythme ventriculaire avant l'implantation du DAI : ESV (HR 1,4 [1,1-1,9],  $p=0,03$ ), FV en phase aiguë d'infarctus (HR 2,3 [1,2-4,2],  $p=0,01$ ), TVNS (HR 1,5 [1,2-2,0],  $p=0,001$ ), ou TV lente (HR 2,1 [1,1-4,2],  $p=0,03$ ). Le taux moyen annuel de chocs inappropriés était de 1,2%.

**Conclusion** : Le sexe masculin et un antécédent d'arythmie ventriculaire sont des facteurs prédictifs indépendants de la survenue de thérapies appropriées par le DAI chez les patients implantés en prévention primaire pour une cardiopathie sévère. La prise de traitement par Amiodarone est en revanche un facteur protecteur. L'analyse des polymorphismes génétiques à l'aide d'une GWAS devrait nous permettre de mieux stratifier le risque rythmique chez ces patients.

---

## MOTS-CLES

**Défibrillateur cardiaque, risque rythmique, insuffisance cardiaque, génétique**