



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison des facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque
systolique : impact de l'étiologie de la cardiopathie**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 1er juillet 2014 à 18h
au Pôle Recherche

Par Eléonore Hebbar

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bauters

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Lacroix

Monsieur le Professeur Lamblin

Madame le Docteur Marquié

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur de Groot

Liste des abréviations

ANP	atrial natriuretic peptide
ARA II	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARM	antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes
ARP	activité rénine plasmatique
BBG	bloc de branche gauche
BNP	brain natriuretic peptide
BPM	battements par minute
Cl cr	clairance de la créatinine
Cl cr	clairance de la créatinine
CVFI	capacité vitale forcée
DTDVG	diamètre télédiastolique du ventricule gauche
DTI	doppler tissulaire
DTSVG	diamètre télésystolique du ventricule gauche
ECG	électrocardiogramme
ESC	european society of cardiology
ETT	échographie cardiaque transthoracique
FC	fréquence cardiaque
FEVD	fraction d'éjection du ventricule droit
FEVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
HFSS	Heart Failure Survival Score
HTA	hypertension artérielle
IDM	infarctus du myocarde

IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
NYHA	New York Heart Association
OD / OG	oreillette droite / oreillette gauche
PAPs	pression artérielle pulmonaire systolique
RR	risque relatif
S	seconde
SHFS	Seattle Heart Failure Score
TAs	tension artérielle systolique
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TDM	temps de décélération de l'onde E mitrale
TRIV	temps de relaxation isovolumique
VD	ventricule droit
VEMS	volume expiratoire maximum seconde
VG	ventricule gauche
VGM	volume globulaire moyen
VMM	ventilation maximale minutevolume globulaire moyen
VTDVD	volume télédiastolique du ventricule droit
VTDVG	volume télédiastolique du ventricule gauche
VTI	intégrale temps vitesse
VTSD	volume télésystolique du ventricule droit
VTSVG	volume télésystolique du ventricule gauche

Table des matières

RESUME.....	10
INTRODUCTION	12
.I.....Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique	14
A.....Facteurs pronostiques cliniques	14
B.....Sévérité de la dysfonction systolique	14
C.....Epreuve d'effort métabolique	15
D.....Biomarqueurs	16
1.....dosages neurohormonaux	16
2.....fonction rénale	16
3.....troubles métaboliques	16
4.....modifications hématologiques	17
E.....Fonction ventriculaire droite	17
F.....Etiologie ischémique	17
.II.Principaux scores pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique chronique	19
MATERIELS ET METHODES	22
.I.....Population	22
A.....Critères d'inclusion	22
1.....Dysfonction systolique ventriculaire gauche	22
2.....Insuffisance cardiaque chronique stable et traitement médical optimal	22
3.....Bilan pronostique	24
4.....Etiologie de la cardiopathie	24
.II.....Méthodes	25
A.....Recueil de données	25
1.....Données cliniques	25
2.....Analyses biologiques	25
a).....Analyses biologiques standards	25
b).....Analyses neurohormonales	25
3.....Echographie cardiaque	26
4.....Angioscintigraphie cardiaque	27
5.....ECG et Holter ECG	27
6.....Epreuve d'effort métabolique	27
B.....Suivi des patients	28
C.....Analyses statistiques	28
1.....Analyse de survie	29
2.....Analyse multivariée	29

RESULTATS	31
.I.....Etude des facteurs pronostique de l'insuffisance cardiaque systolique	31
A..... Description de la population	31
B..... Suivi	36
C..... Facteurs prédictifs de mortalité	37
1..... Analyse univariée	37
a)..... Population globale	37
b)..... Etiologie ischémique	38
c)..... Etiologie non ischémique	45
2..... Analyse multivariée	53
a)..... Etiologie ischémique	53
b)..... Etiologie non ischémique	54
DISCUSSION	56
CONCLUSION.....	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65
ANNEXE	71

RESUME

Contexte : La stratification pronostique des patients est un enjeu majeur de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. Actuellement, aucune étude n'a comparé l'impact des facteurs pronostiques selon l'étiologie de la cardiopathie. Notre objectif était d'étudier les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique chez des patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche chronique stable, et de comparer leur impact selon l'étiologie ischémique ou non ischémique de leur cardiopathie.

Méthode : Ont été inclus l'ensemble des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une altération de la FEVG et / ou une dilatation du ventricule gauche, qui ont bénéficié d'un bilan pronostique entre janvier 1991 et décembre 2012 au CHRU de Lille. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique, biologique, morphologique et a bénéficié d'une épreuve d'effort métabolique. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation cardiaque ou assistance ventriculaire gauche.

Résultats : Sur les 2245 patients ayant bénéficié d'un bilan pronostique entre le 1^{er} janvier 1991 et le 31 décembre 2012, 1008 (45%) présentaient une insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 1213 une insuffisance cardiaque d'étiologie non ischémique (55%). L'étiologie ischémique était associée à un pronostic péjoratif en analyse univariée. L'âge, le stade NYHA de la dyspnée, le taux de BNP, le pourcentage du pic de V02, le traitement bêtabloquant et le traitement hypolipémiant sont des facteurs pronostiques indépendants de l'insuffisance cardiaque systolique communs aux étiologies ischémiques et non

ischémiques. En cas d'étiologie ischémique, la FEVG, le taux de noradrénaline, et la fréquence cardiaque de repos sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité globale. En cas d'étiologie non ischémique, ceux sont la natrémie, la clairance de la créatinine et la prise d'antivitamine K qui sont des facteurs pronostiques spécifiques en analyse multivariée.

Conclusion : L'évaluation de l'étiologie est primordiale car certains facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique diffèrent selon l'étiologie ischémique ou non ischémique de la cardiopathie. La création d'un nouveau score de risque intégrant ces différences permettrait d'affiner encore la stratification pronostique des patients.

INTRODUCTION

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque est aujourd'hui bien connue. Son évolution se distingue ses dernières années par une constante augmentation de sa prévalence à l'échelle mondiale. Deux facteurs principaux expliquent cette tendance : le vieillissement de la population et l'amélioration grandissante de la prise en charge des maladies cardiovasculaires dont le stade ultime est l'insuffisance cardiaque. En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est estimée à 2%. Elle est comparable à celle de l'ensemble des pays européens estimée entre 0,4 à 2% (1, 2).

Il existe deux grands types d'insuffisance cardiaque à travers le monde : l'insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou insuffisance cardiaque systolique, et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. D'après les recommandations européennes, on parle d'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique lorsque la fraction d'éjection du ventricule gauche est inférieure à 50% (2). Ce type d'insuffisance cardiaque représente plus de 50% des patients.

La principale étiologie de l'insuffisance cardiaque systolique en Europe est la cardiopathie ischémique qui représente deux tiers des patients. Le dernier tiers, regroupe des étiologies variées : cardiomyopathies primitives, toxiques, myocardites, génétiques, du péripartum. Elles sont habituellement regroupées sous le terme de cardiomyopathies non ischémiques (2).

En dépit des progrès considérables qui nous permettent de disposer aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique solide (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), bêtabloquants, antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (ARM) et ivabradine, et du développement de la resynchronisation cardiaque et des défibrillateurs automatiques implantables (DAI), la morbidité de l'insuffisance cardiaque demeure importante. En France, pour les deux types d'insuffisance cardiaque, elle représente 200 000 hospitalisations et 22 000 décès par an.

L'enjeu pour le cardiologue est de distinguer précocement les patients les plus sévères afin de les orienter à temps vers la transplantation cardiaque ou les techniques d'assistance.

Ainsi, de nombreux facteurs cliniques, biologiques ou d'imagerie ont été étudiés afin de stratifier le pronostic des patients insuffisants cardiaques. Des scores intégrant plusieurs de ces facteurs pronostiques ont été développés afin d'affiner la stratification des patients.

Plusieurs études se sont intéressées aux différences épidémiologiques et pronostiques entre les différentes étiologies de l'insuffisance cardiaque systolique (3). Cependant la différence d'impact des facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique entre les cardiopathies ischémiques et non ischémiques n'a jamais été étudiée spécifiquement.

Le but de notre travail est d'étudier les facteurs pronostiques reconnus de l'insuffisance cardiaque au sein d'une population de patients présentant une insuffisance cardiaque systolique chronique stable, et de comparer leur impact pronostique selon l'étiologie ischémique ou non de la cardiopathie.

Nous commencerons par rappeler les principales données de la littérature concernant les facteurs pronostiques reconnus de l'insuffisance cardiaque et nous présenteront les principaux scores de risque utilisés à l'heure actuelle.

.I. Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique

De nombreux facteurs pronostiques ont été étudiés et proposés afin de stratifier la sévérité de l'insuffisance cardiaque systolique. Ils sont présentés dans le Tableau 1.

Nous ne développerons ici que les facteurs présentant un pouvoir pronostique fort et consensuellement reconnus.

A. Facteurs pronostiques cliniques

L'âge (4) et le sexe masculin (5, 6) sont deux facteurs de mauvais pronostique dans l'insuffisance cardiaque systolique. Ils constituent ainsi deux des variables qui composent le Seattle Heart Failure Score (7).

Plusieurs études ont montré qu'une baisse de la pression artérielle (8, 9) (systolique, diastolique ou moyenne selon les études) est corrélée à un pronostique péjoratif. Jindrich et al ont montré l'importance de la pression artérielle diastolique dans le pronostique de l'insuffisance cardiaque systolique, qui est un facteur prédictif indépendant de mortalité à 5 ans (9).

B. Sévérité de la dysfonction systolique

La fraction d'éjection du ventricule gauche est l'un des facteurs pronostiques les plus puissants et le plus reconnu de l'insuffisance cardiaque systolique, avec une augmentation significative de la mortalité, notamment par mort subite lorsque

la FEVG est altérée, avec une valeur seuil qui s'échelonne entre 45% et 35% selon les études (10).

C. Epreuve d'effort métabolique

Parmi les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique, les données de l'épreuve d'effort métabolique sont constamment retrouvées avec un pouvoir prédictif fort. Que ce soit en pourcentage de la valeur maximale théorique ou en valeur absolue, la diminution du pic de V_{O_2} est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique (11, 12). Les résultats des études les plus anciennes ont été repris par l'AHA en 2009 et recommandent d'adresser vers la transplantation cardiaque les patients avec un pic de $V_{O_2} < 14 \text{ mL/kg/min}$ (13). Des études réalisées sur des cohortes plus récentes de patients largement traités par bêtabloquants ont confirmé la valeur pronostique du pic de V_{O_2} mais avec un seuil plus bas à 12 voire à 10 mL/kg/min (14).

L'augmentation de la pente de VE/VCO_2 est également un facteur pronostique puissant. De façon intéressante, ce paramètre peut être utilisé dans la stratification du risque même en cas d'épreuve d'effort sous maximale, à la différence du pic de V_{O_2} qui perd alors son pouvoir pronostique (11). Une valeur de 34 à 36 est communément admise comme valeur seuil de mortalité selon les études. Pourtant, si les recommandations de l'ISHLT en 2009 admettent que la valeur de la pente VE/VCO_2 peut être utile dans l'évaluation du pronostic, aucune valeur seuil ne figure dans les recommandations car elles ont été évaluées sur des populations anciennes de patients, qui ne bénéficiaient pas d'un traitement moderne de l'insuffisance cardiaque systolique (15).

Arena et al ont proposé une stratification du pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique fondée sur les données de l'épreuve d'effort métabolique intégrant à la fois la diminution du pic de V02 et l'augmentation de la pente au cours de l'effort (16).

D. Biomarqueurs

1. dosages neurohormonaux

Les neurohormones telles que la noradrénaline, l'endothéline, et les peptides natriurétiques sont de puissants facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique. Parmi eux, le BNP et le NT-proBNP sont ceux dont le pouvoir pronostique est le plus puissant à travers la littérature. Le BNP et le NT-proBNP semblent avoir la même performance diagnostique et sont des facteurs prédictifs indépendants de morbidité dans l'insuffisance cardiaque systolique (17). Leur augmentation est fortement corrélée à l'âge, au sexe, au degré d'altération de la FEVG et à l'augmentation du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (18).

2. fonction rénale

Les anomalies de la fonction rénale exprimées soit par l'augmentation de la créatinine, soit par l'augmentation de l'urée sont indépendamment associées à une augmentation de la mortalité globale en cas d'insuffisance cardiaque systolique (19-21).

3. troubles métaboliques

De nombreuses anomalies comme l'hyponatrémie, l'hyperuricémie, l'hypocholestérolémie (9, 22), la baisse du taux de triglycérides (23) ou encore le diabète (24, 25) ont été proposées comme facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque. Certains d'entre eux comme l'hyponatrémie et l'hyperuricémie ou un cholestérol total bas sont des facteurs pronostiques puissants. A l'inverse,

le diabète, ou l'hypotriglycéridémie sont inconstamment retrouvés comme facteurs pronostiques au sein des différentes études (26).

4. modifications hématologiques

Une diminution du taux d'hémoglobine est fréquemment constatée chez les patients insuffisants cardiaques. De nombreuses études se sont intéressées à la valeur pronostique de l'anémie en cas d'insuffisance systolique ou à FEVG préservée avec des résultats parfois contradictoires (27, 28). Une récente méta-analyse tend à conclure que l'anémie serait un facteur prédictif de mortalité en cas d'insuffisance cardiaque systolique (29).

Depuis une quinzaine d'années, le dosage des lymphocytes plasmatiques est intégré à la stratification pronostique de l'insuffisance cardiaque, et notamment dans le Seattle Heart Failure Model (SHFM) (30). En 2012, Vadagnathan et al ont montré qu'un taux relatif de lymphocytes bas était un facteur prédictif de mortalité globale après ajustement par rapport aux autres facteurs pronostiques connus (31).

E. Fonction ventriculaire droite

En cas d'insuffisance cardiaque systolique, une dysfonction associée du ventricule droit est un facteur pronostique indépendant de mortalité, à la fois en cas d'insuffisance cardiaque modérée comme plus sévère (32-34).

F. Etiologie ischémique

Dans un grand nombre d'études, on observe une morbidité plus importante chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique avec dysfonction systolique alors que ceux qui présentent une autre étiologie semblent avoir un meilleur pronostic (3). Le caractère post-ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque fait d'ailleurs partie de la stratification pronostique de plusieurs scores comme le SHFM (30) ou le Heart Failure Survival Score (HFSS) (35).

De plus, il semble que l'association entre le diabète et l'étiologie ischémique soit un facteur combiné puissant de mauvais pronostic (36).

Tableau 1 Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique

<p>Données épidémiologiques et cliniques</p> <p>Age, sexe Stade NYHA de la dyspnée Signes de décompensation cardiaque Pression artérielle basse Fréquence cardiaque de repos élevée Diabète Insuffisance rénale Indice de masse corporelle Etiologie ischémique et antécédent d'IDM</p>
<p>Bilan biologique standard</p> <p>Natrémie Uricémie Hémoglobine Leucocytes et lymphocytes Albuminémie Troponine I/T Créatininémie, urée plasmatique et débit de filtration glomérulaire Cholestérol et triglycérides Fonction hépatique</p>
<p>Neurohormones et peptides natriurétiques</p> <p>Catécholamines plasmatiques Aldostérone Activité rénine plasmatique (ARP) Angiotensine II Endothéline-I Peptides natriurétiques : BNP, NT-proBNP, ANP, MR-proANP Cytokines inflammatoires Marqueurs du collagène Galectine-3, SR2</p>
<p>Données électriques</p> <p>Largeur des QRS Fibrillation atriale Hyperexcitabilité ventriculaire Fréquence cardiaque</p>
<p>Imagerie</p> <p>FEVG Dimensions du ventricule gauche et taille de l'oreillette gauche Index cardiothoracique Elévation des pressions de remplissage du ventricule gauche Taille et dysfonction du ventricule droit, pressions pulmonaires</p>
<p>Paramètres fonctionnels et hémodynamiques</p> <p>Epreuve d'effort métabolique : Pic de V02, Pente de VE/VCO2, Pression artérielle à l'effort Test de marche de 6 minutes Cathétérisme cardiaque droit : index cardiaque, pressions pulmonaires</p>

.II. Principaux scores pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique chronique

Afin d'affiner la stratification pronostique, des scores de risque basés sur une approche multiparamétrique ont été proposés dans l'insuffisance cardiaque systolique. Les principaux scores de risque utilisés sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Principaux scores pronostiques dans l'insuffisance cardiaque systolique chronique

Etude	Variables	Critère de jugement	Discrimination (c-index)
Levy et al The Seattle Heart Failure Model (SHFM)(1)	Sexe Âge NYHA Natremie Acide urique Cholestérol Hémoglobine Lymphocytes PAs FEVG Etiologie ischémique Statine Allopurinol Dose de diurétiques Bbloquants IEC ARM DAI/CRT	Survie sans transplantation ou assistance à 1, 2 et 5 ans.	0,69-0,76
Aaronson et al, The Heart Failure Survival Score (HFSS)(2)	Fréquence cardiaque de repos PAm Pic de V02 FEVG QRS>120 ms Natremie Etiologie ischémique	Critère composite de mortalité ou transplantation/assistance urgente	0,76-0,82

Tableau 2 (suite)

Etude	Variabes	Critère de jugement	Discrimination (c-index)
O'Connor et al, The HF-ACTION Predictive Risk Score Model(3)	Durée de l'EEM BMI Urée Sexe	Mortalité globale (suivi médian =2,5 ans)	0,73
Brophy et al(4)	Âge FEVG NYHA ICT Signes cliniques BMI Créatininémie PAs et PAd Nitrates Diabète et CPI	Mortalité globale à 12 et 36 mois	nd
Lee et al The Heart Failure Risk Scoring System(5)	Âge Fréquence respiratoire PAS Urée Natrémie AVC Démence BPCO Cirrhose Cancer Hémoglobine	Mortalité globale à 30 j et 1 an	0,77-0,80

Les deux scores les plus utilisés pour stratifier la sévérité de l'insuffisance cardiaque dans la littérature sont le Heart Failure Survival Score et le Seattle Heart Failure Model.

Le HFSS a été mis au point à partir d'une population de dérivation de 268 patients et a été validé sur 8 cohortes différentes comptabilisant un total de 2240 patients (37, 39). Ce score s'exprime selon le nombre de points calculés en risque de mortalité faible, moyen et élevé. Un des avantages du HFSS est d'intégrer le pic de VO₂, puissant facteur pronostique, et la taille des QRS, témoin de la désynchronisation ventriculaire aux autres facteurs plus classiques comme la FEVG et la natrémie. Cependant, le HFSS a été validé sur des cohortes anciennes de patients où l'utilisation des bêtabloquants et des défibrillateurs étaient faibles,

rendant la transposition des résultats aux patients actuels, traités de façon optimale difficile.

Le SHFM a été créé à partir des 1125 patients de l'étude PRAISE et a été validé sur 16 057 patients répartis sur 14 cohortes différentes (30, 40, 41). Le calcul de ce score permet d'exprimer le pronostic en terme soit d'espérance de vie, soit de mortalité ou de survie à 1, 2 et 5 ans. Un des atouts majeurs de ce score est qu'il intègre l'effet pronostique des thérapeutiques médicamenteuses ainsi que de la pose d'un défibrillateur ou d'une resynchronisation cardiaque et permet au clinicien de juger de l'impact de la prise en charge sur la survie.

Plus récemment, le HF-ACTION predictive risk score model, développé sur 2331 patients ambulatoires inclus de 2003 à 2007, permet d'estimer le risque de mortalité en se basant sur 4 variables cliniques ou biologiques simples (10). Il s'agit de l'un des seuls scores mis au point sur une population de patients bénéficiant d'une prise en charge moderne de l'insuffisance cardiaque comprenant notamment 95% de patients sous bêtabloquants et 40% de défibrillateurs. Il semble ainsi raisonnablement utilisable à l'heure actuelle.

A notre connaissance, la validité d'aucun des scores pronostiques utilisés actuellement dans l'insuffisance cardiaque systolique n'a été étudiée selon l'étiologie ischémique ou non de la cardiopathie (42).

MATERIELS ET METHODES

.I. Population

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients porteurs d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche qui ont bénéficié d'un bilan pronostique de leur insuffisance cardiaque au sein de la Clinique de Cardiologie (anciennement service de Cardiologie C) du CHRU de Lille entre janvier 1991 et décembre 2012.

A. Critères d'inclusion

1. Dysfonction systolique ventriculaire gauche

Ont été inclus les patients porteurs d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 45% et/ou une dilatation du ventricule gauche avec un volume télédiastolique du ventricule gauche (VTDVG) supérieur à 90mL/m² et/ou un diamètre télédiastolique (DTDVG) supérieur à 32mm/m². En cas de discordance entre les méthodes d'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, nous nous sommes basés sur la valeur de l'échographie en cas de bonne échogénéicité du patient, sinon nous avons retenu la valeur de l'angioscintigraphie.

2. Insuffisance cardiaque chronique stable et traitement médical optimal

Pour être inclus, les patients devaient être en phase chronique stable, en dehors de toute décompensation cardiaque, ou syndrome coronarien aigu, d'angioplastie coronaire datant de moins de 3 mois, ou de chirurgie valvulaire et pontage aortocoronaire datant de moins de 6 mois.

Ces patients devaient bénéficier d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque comprenant des IEC (ou des ARAII en cas d'intolérance) et des bêtabloquants auxquels pouvaient être associés des ARM, de l'ivabradine selon la fréquence cardiaque en rythme sinusal, de la digoxine, une statine et un antiagrégant plaquettaire selon l'étiologie. Les traitements devaient être prescrits à la posologie maximale recommandée ou tolérée selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) en 2012. (2).

Tableau 3. Traitements de l'insuffisance cardiaque systolique

Classe thérapeutique	DCI	Posologie		
		faible	intermédiaire	forte
Bêtabloquants	bisoprolol	≤ 3,75	5-7,5	≥ 8,75
	carvédilol			
	poids ≤ 85kg	≤ 9,375	12,5-25	≥ 50
	poids > 85kg	≤ 25	50	≥ 100
	métoprolol	50	100	190-200
	nébivolol	2,5	5	10
	aténolol	25	50-75	≥ 100
IEC	captopril	50	75-100	150
	enalapril	2,5	5-15	≥ 20
	lisinopril	2,5	5-10	≥ 20
	ramipril	2,5	5-7,5	≥ 10
	trandolapril	0,5-1	2-3	4
	fosinopril	5	10-15	≥ 20
	perindopril	2-3	4	6-8
	quinapril	2,5	5-10	≥ 20
	zofenopril	15	30	60
	ARA II	candesartan	4-8	12-28
valsartan		80	160-240	320
irbesartan		75	150	300
losartan		25	50	≤ 100
Diurétiques de l'anse	bumetanide	1	2	> 2
	furosemide	40	80	> 80
		Non optimale		optimale
Antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes	spironolactone	12,5		≥ 25
	épléronone	25		≥ 50

Figurent en gras les traitements recommandés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque selon les recommandations de l'ESC en 2012.

Les données de l'examen clinique, notamment les signes de décompensation cardiaque droite et gauche ont été recueillis.

3. Bilan pronostique

Le bilan pronostique comprend une évaluation clinique, un ECG, une échographie cardiaque, une épreuve d'effort métabolique, un Holter ECG, une angioscintigraphie isotopique, un bilan biologique comprenant des dosages neurohormonaux.

Pour les patients ayant bénéficiés de plusieurs bilans pronostiques, nous avons choisi le plus ancien où le patient était traité par l'association bêtabloquant et IEC aux posologies optimales.

4. Etiologie de la cardiopathie

Nous avons classé les différentes étiologies de dysfonction ventriculaire gauche en 3 catégories : les cardiopathies ischémiques, les cardiopathies non ischémiques et les cardiopathies d'étiologie indéterminée.

L'étiologie ischémique était définie par un antécédent d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronaire par angioplastie ou pontage aortocoronaire, ou par l'existence d'au moins une sténose coronaire significative (>50% sur la coronarographie).

Si ces éléments étaient absents, l'étiologie était considérée comme non ischémique. Cette catégorie inclut les cardiomyopathies dilatées primitives ou familiales, les cardiopathies toxiques sur éthylisme chronique, la non compaction du ventricule gauche, les cardiopathies valvulaires, post-hypertensive, aux anthracyclines, les cardiomyopathies post-myocardite, les cardiomyopathies du péri-partum.

En cas de non réalisation d'une coronarographie, l'étiologie était considérée comme indéterminée, à l'exception des patients de moins de 30 ans, sans facteurs de risque cardiovasculaire, qui étaient considérés comme non ischémiques.

.II. Méthodes

A. Recueil de données

1. Données cliniques

Pour chaque patient, nous avons rétrospectivement recueilli les antécédents, les facteurs de risque cardiovasculaire, et l'étiologie de la cardiopathie. Le traitement médical a été relevé avec les posologies. Les traitements de l'insuffisance cardiaque étaient classés selon leur posologie comme exposé dans le tableau 3.

2. Analyses biologiques

a) Analyses biologiques standards

Durant chaque bilan pronostique étaient prélevés une numération formule sanguine, un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin avec analyse de la natrémie, de la kaliémie, calcémie, phosphorémie, protidémie, albuminémie, uricémie, l'hémoglobine glyquée, la créatininémie et de l'urée avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft.

b) Analyses neurohormonales

Chaque patient a bénéficié d'un dosage du BNP. Il existe trois techniques de dosage selon l'année de réalisation du bilan pronostique. Entre mars 1998 et mars 2002, le BNP était dosé par méthode radio-immunologique (kit Shinorai) puis jusqu'en mai 2007 par immunofluorescence selon la méthode Triage biosite, puis par Chimiluminescence Centaur Bayer. La norme est < 100 pg/mL pour les trois techniques de dosage.

L'ARP, (position couchée 0,5-3 ng/ml/h, position debout 0,8 ng/ml/h) l'aldostérone (position couchée 15-150 pg/ml, position debout 30-300 pg/ml) et l'endothéline ont été dosés par technique radio-immunologique. Les valeurs normales sont indiquées entre parenthèses.

La noradrénaline (0,1-0,6 µg/) et l'adrénaline (0,01-0,08) ont été dosées par chromatographie liquide à haute performance.

L'ANP (2,5-14 pmol/l) a été dosé par technique immunoradiologique jusqu'en mai 2007, date à laquelle le dosage a été stoppé faute de réactif disponible.

3. Echographie cardiaque

Chaque patient a bénéficié d'une analyse échocardiographique effectuée par un des cardiologues référents en insuffisance cardiaque du service pendant son bilan pronostique.

Les mesures du ventricule gauche en épaisseur, masse, diamètre et volumes ont été recueillies. La fraction d'éjection a été estimée à chaque fois selon la méthode de Simpson et par appréciation visuelle. Les pressions de remplissage du ventricule gauche ont été analysées en combinant différentes méthodes : par l'analyse du flux mitral (rapport E/A, TDM), la mesure du TRIV, la mesure du rapport E/E' et par l'analyse du flux veineux pulmonaire. La mesure de la vitesse maximale du flux aortique et de la VTI sous aortique ont été réalisées. La taille de l'oreillette gauche a été estimée en diamètre, en surface et en volume.

En ce qui concerne les paramètres d'évaluation du cœur droit, le diamètre ventriculaire droit, le TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique par la mesure de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide, la mesure du flux antérograde pulmonaire, et le pic de vélocité de l'onde S en doppler tissulaire sur l'anneau tricuspide ont été réalisées.

4. Angioscintigraphie cardiaque

Les angioscintigraphies cardiaques ont été réalisées avec du technétium 99 dans le service de Médecine Nucléaire du CHRU de Lille. La fraction d'éjection du ventricule gauche (norme : 60 +/- 10%) et la fraction d'éjection du ventricule droit (norme : 50 +/- 10%) ont été recueillies

5. ECG et Holter ECG

Durant chaque bilan pronostique, un ECG avec mesure de la fréquence cardiaque, de l'étude du rythme, de la mesure de l'espace PR, de la largeur du QRS, de l'intervalle QT (et calcul du QT corrigé par la formule de Bazett) a été réalisé. Un Holter ECG de 24h a permis d'enregistrer la fréquence cardiaque moyenne, le nombre d'extrasystoles atriales ou ventriculaires, leur répartition en doublets, triplets ou la présence de tachycardie ventriculaire soutenue ou non et leur fréquence.

6. Epreuve d'effort métabolique

Le protocole a été réalisé sur bicyclette ergométrique selon les étapes suivantes:

- Charge de 30 watts pendant 3 minutes
- Incrémentation de 10 watts/min
- Cadence de pédalage de 60 tours/min pendant toute la durée de l'effort

La pression artérielle de repos et au maximum de l'effort ont été relevées.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires comprenant le volume expiratoire maximum seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF), la ventilation maximale minute (VMM), le débit ventilatoire et la réserve ventilatoire ont été recueillis.

Le seuil anaérobie a été calculé par la méthode de la courbe en V.

Les pics de V_{O2}, de VCO₂ et le pourcentage du pic de V_{O2} théorique selon l'équation de Wasserman ont été relevés. Le pouls d'O₂, le quotient respiratoire

(VCO_2/VO_2), le pic de VE/VCO_2 et la mesure de la pente de VE/VCO_2 ont été mesurés.

B. Suivi des patients

Le suivi a été effectué entre mars et mai 2014. Ont été recueilli les décès, et les transplantations cardiaques ou implantation d'assistance ventriculaire.

Nous avons effectué un suivi téléphonique auprès du médecin traitant, du cardiologue, ou du patient lui-même et de sa famille. En cas d'absence de réponse, nous avons contacté les mairies de naissance par appel téléphonique ou par fax pour rechercher la présence d'un certificat de décès.

Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation cardiaque ou assistance ventriculaire.

C. Analyses statistiques

Les caractéristiques de l'ensemble de la population sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives à distribution normale. La normalité de distribution a été vérifiée par représentation graphique et/ou par le test de Shapiro-Wilk. Pour les variables quantitatives "non normales", les données sont présentées en médiane avec l'interquartile range. Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage.

Les différences entre les groupes ont été comparées par un test t de Student pour les variables quantitatives de distribution normale, après vérification si nécessaire de l'homogénéité des variances par un test de Levene. Pour les variables quantitatives à distribution non normales ou si l'effectif est faible ($n < 30$), les différences ont été comparées par un test de Mann et Whitney, après vérification si nécessaire de l'homogénéité des variances par un test de Kruskal-Wallis.

Pour les variables qualitatives, les différences entre les groupes ont été testées par un test du Chi 2 ou un test de Fisher.

1. Analyse de survie

Le critère principal est la mortalité totale. En raison du suivi très long pour ce type de population, la cause exacte de décès n'a pas pu être déterminée chez un nombre important de patients (141) et 69 patients sont considérés comme perdus de vue. Les patients transplantés et les patients perdus de vue ont été censurés au moment de la transplantation et à la dernière date d'informations. Les patients transplantés en urgence ou bénéficiant d'une assistance ventriculaire sont considérés comme décédés au moment du geste.

L'ensemble des paramètres a été étudié en analyse univariée de Cox pour tester leur association avec la mortalité totale. Les variables quantitatives ont été analysées de manière continue. Les courbes de survie ont été réalisées pour les variables qualitatives par la méthode de Kaplan-Meier et les différences entre les groupes ont été testées par un test de log-rank.

2. Analyse multivariée

Les variables significativement associées aux événements en analyse univariée ($p < 0.1$) ont été incluses dans un modèle de Cox afin de déterminer les facteurs prédictifs indépendants. Les paramètres corrélés entre eux n'ont pas été inclus ensemble dans l'analyse multivariée. En cas de multiples paramètres similaires ou d'une même technique d'exploration, le paramètre le plus puissant en analyse univariée ou en analyse bivariée a été sélectionné pour l'analyse multivariée (par exemple données échographiques). L'analyse de Cox a été réalisée selon une procédure pas à pas ascendante (entrée dans le modèle pour un $p < 0,05$, sortie pour un $p > 0,1$). Pour chaque facteur significatif, le risque relatif et son intervalle de confiance à 95% a été calculé. Les variables quantitatives ont été entrées dans

le modèle de manière continue. Pour le BNP, en raison de 3 méthodes différentes de dosage, les données ont été transformées en décile et sommées pour ne faire qu'une seule variable. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 15.0. Le seuil de significativité bilatéral est fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

.I. Etude des facteurs pronostique de l'insuffisance cardiaque systolique

A. Description de la population

Sur les 2245 patients ayant bénéficié d'un bilan pronostique entre le 1^{er} janvier 1991 et le 31 décembre 2012, 1008 (45%) présentaient une insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 1213 une insuffisance cardiaque d'étiologie non ischémique (55%). Parmi les patients du groupe cardiopathie ischémique, 477 d'entre eux avaient présenté au moins un infarctus du myocarde. L'étiologie de la cardiopathie n'a pas pu être formellement identifiée pour 24 d'entre eux (1,1%). L'ensemble de la population bénéficiait d'un traitement pharmacologique optimal de l'insuffisance cardiaque, d'après les dernières recommandations européennes. Ainsi, 79% des patients prenaient un traitement bêtabloquant, 99% bénéficiaient d'un traitement par IEC ou ARA 2 et 34% d'un traitement par ARM. Un traitement diurétique était prescrit chez 73,3% des patients, la digoxine chez 22,8%, et l'amiodarone chez 17,2% d'entre eux. Les différents traitements pharmacologiques et leur posologie moyenne prescrite au sein de notre population sont présentés dans le Tableau 4.

Sur l'ensemble de la population, 41% des patients avec une FEVG \leq 35% et un BBG complet avaient un stimulateur triple chambre. Parmi les patients avec une FEVG \leq 35%, 41% avaient un DAI.

Une grande partie des patients présentait une dyspnée de stade 2 de la NYHA (1581 soit 70,4%), seuls 19% d'entre eux présentaient une dyspnée de stade 3 ou 4.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population globale selon l'étiologie de la cardiopathie, ainsi que les données issues du bilan pronostique sont présentées dans les Tableaux 5 et 6.

Tableau 4 : Posologie des thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque systolique.

Classe thérapeutique	DCI	n	posologie
Bétabloquant	bisoprolol	1312	9 ± 3
	carvédilol	220	54 ± 26
	métoprolol	105	132 ± 74
	nébivolol	67	8 ± 3
IEC	captopril	189	84 ± 47
	enalapril	97	21 ± 10
	lisinopril	152	21 ± 9
	ramipril	972	9 ± 3
	trandolapril	74	3 ± 1
	fosinopril	59	21 ± 9
	perindopril	408	7 ± 2
ARA II	candesartan	129	20 ± 11
	valsartan	32	159 ± 88
	irbesartan	18	250 ± 73
	losartan	39	68 ± 27
Diurétiques de l'anse	bumétanide	269	3 ± 4
	furosemide	1372	90 ± 168
Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes	spironolactone	615	27,3 ± 15,5
	épléronone	150	32,6 ± 12,6

Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population selon l'étiologie de la cardiopathie.

	Population globale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
n	2245	1008 (44,9%)	1213 (54%)	
Age (années)	56 ± 12	58,9 ± 11	52,9 ± 12,5	<0,0001
Hommes	1788 (79,6%)	872 (86,5%)	902 (74,4%)	<0,0001
Hypercholestérolémie	1231 (54,8%)	744 (73,8%)	476 (39,2%)	<0,0001
HTA	951 (42,4%)	473 (39%)	468 (46%)	<0,0001
Diabète de type 1 ou 2	591 (26,3%)	341 (28%)	244 (24%)	<0,0001
Tabagisme actif	977 (43,5%)	488 (48,4%)	480 (36,9%)	<0,0001
sevré	615 (27,4%)	315 (31%)	293 (24%)	
TA systolique, mmHg	114 ± 22	114 ± 22	113,5 ± 22	NS
TA diastolique, mmHg	75 ± 14	75 ± 14	76 ± 13	NS
Fréquence cardiaque, bpm	74 ± 17	70,9 ± 15,8	76 ± 17,5	<0,0001
Dyspnée : stade I (NYHA)	239 (10,5%)	71 (7%)	168 (13,8%)	<0,0001
stade II	1581 (70,4%)	714 (70,8%)	848 (69,9%)	
stade III	416 (18,5%)	218 (21,6%)	193 (15,9%)	
stade IV	9 (0,4%)	5 (0,5%)	4 (0,3%)	
Fibrillation atriale	271 (12%)	89 (8,8%)	176 (14,5%)	<0,0001
Bétabloquant	1777 (79,2%)	824 (81,7%)	938 (77,3%)	0,01
IEC ou ARA II	2219 (98,8%)	1194 (98,4%)	1003 (99,5%)	NS
ARM	764 (34%)	233 (23,1)	377 (31,1%)	NS
Diurétiques de l'anse	1645 (73,3%)	725 (71,9%)	905 (74,6%)	NS
Digoxine	511 (22,8%)	163 (16,2%)	338 (27,9%)	<0,0001
Amiodarone	386 (17,2%)	181 (18%)	200 (16,5%)	NS
Antivitamine K	795 (35,4%)	313 (25,8%)	468 (46%)	<0,0001
Hypolipémiant statine	1106 (49,3%)	744 (61%)	355 (35%)	<0,0001
fibrates	55 (2,4%)	24 (2,4%)	30 (2,5%)	
Aspirine	1094 (48,7%)	786 (78%)	301 (24,8%)	<0,0001

Tableau 6. Paramètres issus du bilan pronostique selon l'étiologie de la cardiopathie.

Biologie	Population générale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
Natrémie, mEq/l	139 ± 3	138,9 ± 3,3	139 ± 3,2	NS
Créatinine, mg/l	12 ± 8	12 ± 5,5	11,6 ± 8,8	NS
Cl cr ml/min (Cockroft)	87,9 ± 37,4	82,2 ± 32,5	92,8 ± 40	<0,0001
Urée, g/l	0,59 ± 3,18	0,68 ± 4,4	0,52 ± 1,4	NS
Uricémie, mg/l	77 ± 24	78,5 ± 23,2	75,3 ± 24,5	0,007
Glycémie, g/l	1,05 ± 0,36	1,08 ± 0,38	1,02 ± 0,34	<0,0001
Albuminémie, g/l	41 ± 4	40,7 ± 3,8	35,5 ± 6,3	NS
Hémoglobine, g/dl	13,5 ± 1,6	13,5 ± 1,6	13,6 ± 1,67	0,034
Leucocytes, 10 ⁹ /l	6,82 ± 3,64	7,05 ± 2,4	6,6 ± 4,4	NS
Taux de lymphocytes, %	29,6 ± 9,5	27,7 ± 9	31 ± 9,6	<0,0001
Cholestérol, g/l	1,84 ± 0,52	1,72 ± 0,5	1,93 ± 0,52	<0,0001
Triglycérides, g/l	1,53 ± 1,06	1,55 ± 0,99	1,52 ± 1,1	NS
HDL cholestérol, g/dl	0,45 ± 0,16	0,42 ± 0,13	0,48 ± 0,18	<0,0001
LDL cholestérol, g/dl	1,05 ± 0,41	0,95 ± 0,39	1,1 ± 0,41	<0,0001
HbA1C, %	6,3 ± 1,2	6,54 ± 1,35	6,1 ± 0,99	<0,0001
Calcémie, mEq/l	93 ± 5	92,7 ± 5,1	92,5 ± 5,5	NS
Phosphorémie, mEq/l	36 ± 7	35,5 ± 6,4	35,7 ± 7,5	NS

Neurohormones	Population générale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
BNP (Triage), pg/ml	115 [47-305]	174 [73-369]	84 [30-222]	<0,0001
BNP (Centaur), pg/ml	128 [52-345]	159 [87-400]	95 [34-287]	<0,0001
BNP (Shionoria), pg/ml	36 [12-108]	51 [18-126]	24 [8-91]	0,001
ANP, pmol/l	21,9 [9,9-48,3]	26,6 [13,2-54,7]	16,6 [7,4-42]	<0,0001
ARP, ng/ml/h	2,7 [0,8-7]	2,8 [0,8-7]	2,7 [0,9-7,1]	NS
Aldostérone, pg/ml	85 [43-185]	78 [39-167]	94 [48-199]	0,001
Adrénaline, µg/l	0,02 [0,01-0,04]	0,02 [0,01-0,04]	0,02 [0,01-0,04]	0,005
Noradrénaline, µg/l	0,35 [0,24-0,50]	0,36 [0,25-0,53]	0,33 [0,23-0,47]	<0,0001

ECG	Population globale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
PR, ms	179 ± 36	180 ± 34,4	178 ± 36,9	NS
QRS, ms	116 ± 33	113 ± 31	118 ± 34,9	0,001
BBG	518	159	350	<0001

Tableau 6 (suite)

Epreuve d'effort métabolique	Population générale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
Durée de l'effort, s	534 ± 225	491 ± 200	570,7 ± 237	<0,0001
FC maximale, bpm	124 ± 28	116 ± 25	129,5 ± 28,6	<0,0001
TAS maximale, mmHg	151 ± 36	148,5 ± 34,7	153,5 ± 36,4	0,002
Pic de VO ₂ , ml/min/kg	16,6 ± 6	15,2 ± 5,1	17,9 ± 6,4	<0,0001
% pic de VO ₂ théorique	63,9 ± 20,3	59 ± 18,5	67,6 ± 21	<0,0001
Quotient respiratoire	1,19 ± 0,14	1,19 ± 0,14	1,19 ± 0,13	NS
Pic VE/VCO ₂	36 ± 8	37,6 ± 7,3	35 ± 8	<0,0001
Pente VE/VCO ₂	33,1 ± 8,5	34,3 ± 8	32 ± 9	<0,0001

Scintigraphie cardiaque	Population globale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
FEVG, %	37 ± 13	34,9 ± 11,7	39,3 ± 13,7	<0,0001
FEVD, %	41 ± 12	41,8 ± 11,7	39,8 ± 11,9	<0,0001

Echocardiographie	Population globale	Etiologie ischémique	Etiologie non ischémique	p
FE (Simpson), %	37,8 ± 12,8	36,8 ± 12,2	38,5 ± 13,2	0,007
FE (visuelle), %	37 ± 12	35,6 ± 10,9	37,5 ± 12,6	0,001
DTDVG, mm	62,4 ± 9,6	62 ± 8,7	62,7 ± 10,3	NS
VTDVG, ml/m ²	180 ± 83	180,3 ± 71,7	179 ± 90,7	NS
VTSVG, ml/m ²	117 ± 72	117,8 ± 61,7	116,4 ± 78,7	NS
Index de sphéricité	1,49 ± 0,29	1,51 ± 0,29	1,48 ± 0,29	0,031
VTI sous aortique, cm	16,9 ± 5,1	17,4 ± 5,2	16,5 ± 5,02	0,001
Diamètre OG, mm	44 ± 8,3	44,7 ± 7,43	43,4 ± 8,8	<0,0001
Surface OG cm ²	25,2 ± 8,1	25,7 ± 7,08	24,8 ± 8,85	0,026
Pic de E, m/s	0,74 ± 0,27	0,77 ± 0,26	0,72 ± 0,28	<0,0001
Pic de A, m/s	0,62 ± 0,24	0,63 ± 0,26	0,61 ± 0,23	NS
Rapport E/A	1,46 ± 1,21	1,58 ± 1,24	1,37 ± 1,17	<0,0001
TDM, ms	191 ± 77	184,4 ± 75,8	195,8 ± 78,7	0,001
TRIV, ms	105 ± 32	101,3 ± 30	107 ± 32,3	<0,0001
Diamètre VD, mm	29,9 ± 6,9	29,8 ± 6,56	29,9 ± 7,2	NS
Surface OD, cm ²	19,9 ± 7,5	20 ± 6,7	19,8 ± 8,1	NS
TAPSE, mm	20,5 ± 5,5	20,4 ± 5,7	20,6 ± 5,3	NS
PAPs, mmHg	30 ± 15	32,6 ± 14,9	28,4 ± 13,9	<0,0001

B. Suivi

Au terme d'un suivi de 4,38 ans [1,93 – 8,16], 976 patients étaient décédés (suivi médian : 2,99 ans [1,12-6,19]), alors que 1269 étaient toujours vivants (suivi médian 5,43 ans [2,79-9,28]), et 69 étaient perdus de vue (suivi médian 5,45 ans [3,65-7,77]) (Figure 1). Parmi les décès, on dénombrait 775 décès d'origine cardiovasculaire, dont 290 par insuffisance cardiaque terminale, 12 transplantations en urgence (UNOS 1), et 15 assistances ventriculaires gauches (2 ECMO, 1 Cardiowest, 1 Thoratec, et 11 Heart Mate). Le nombre de décès de cause non cardiovasculaire était de 190 dont 96 décès par cancer. La cause de décès n'a pas pu être retrouvée chez 141 patients.

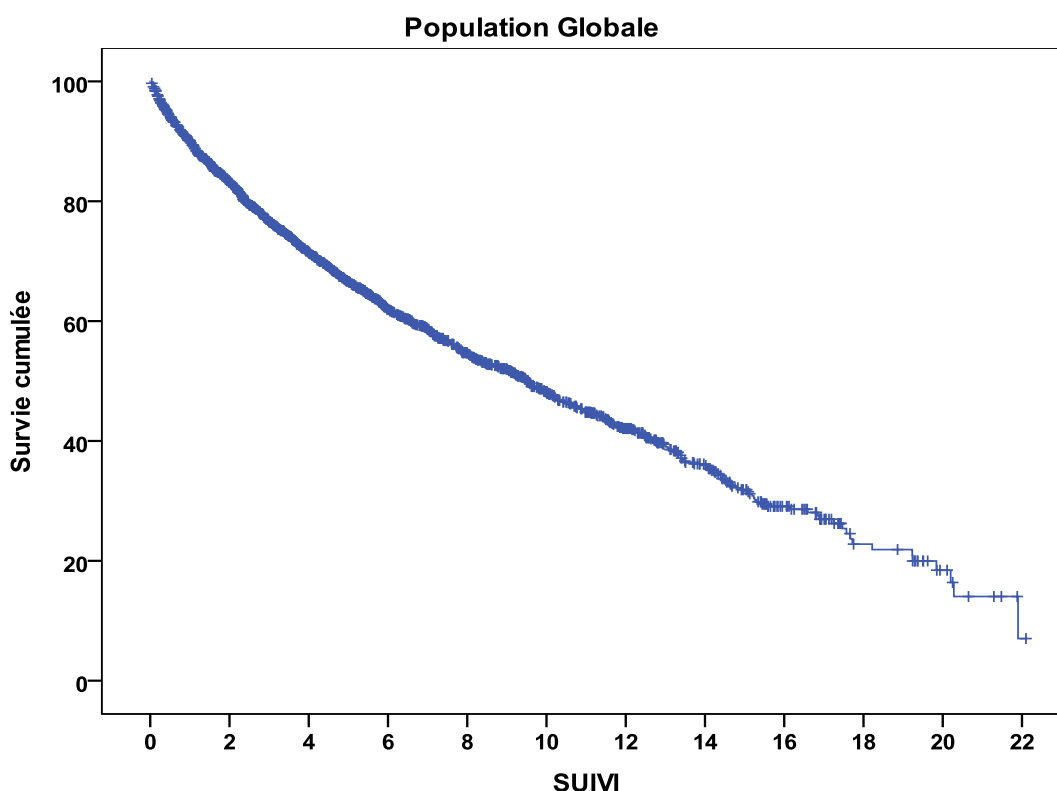


Figure 1. Courbe de survie de Kaplan Meier de la population globale.

C. Facteurs prédictifs de mortalité

1. Analyse univariée

a) Population globale

L'ensemble des facteurs prédictifs de mortalité globale en analyse univariée sur la population globale sont présentés en annexe dans le Tableau 7.

Sur le plan épidémiologique et clinique, l'étiologie ischémique ressortait comme un facteur prédictif de mortalité globale ($p < 0,0001$) (Figure 2).

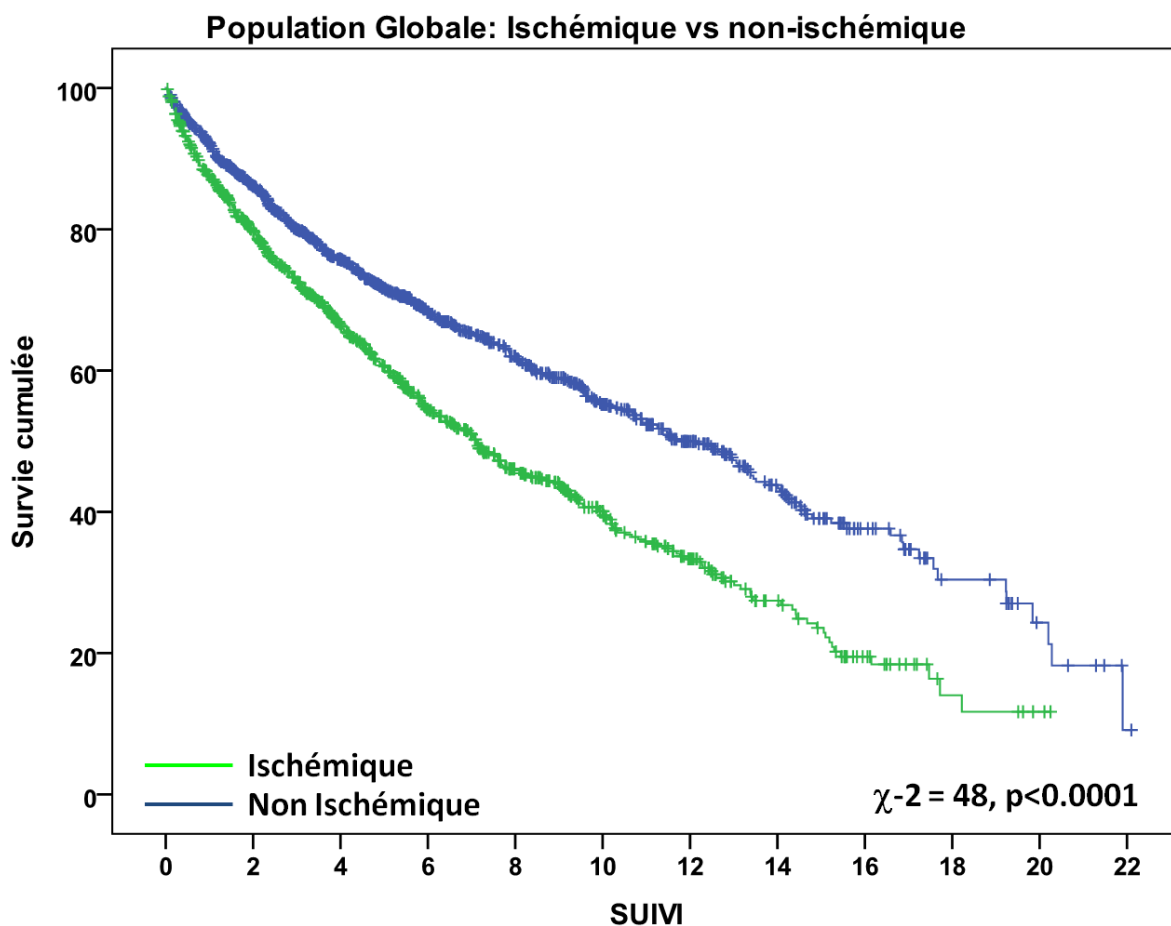


Figure 2. Courbe de survie de Kaplan Meier selon l'étiologie de la cardiopathie.

b) Etiologie ischémique

Parmi les 1008 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque d'origine ischémique, 513 d'entre eux étaient décédés au terme du suivi de 4,08 ans [1,77 – 7,51].

Les facteurs prédictifs de mortalité globale en cas d'étiologie ischémique sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Facteurs prédictifs de mortalité globale en cas de cardiopathie ischémique.

	Décédés	Vivants	p
n	513 (50,9%)	495 (49,1 %)	
Age (années)	62,2 ± 10,7	55,5 ± 10,5	<0,0001
Hommes	456 (88,9%)	416 (84%)	0,024
Hypercholestérolémie	368 (71,7%)	376 (76%)	NS
HTA	245 (47,8%)	228 (46,1%)	NS
Diabète de type ½	190 (37%)	151 (31%)	0,028
Tabagisme actif	221 (43,1%)	267 (53,9%)	0,002
sevré	291 (29,8%)	324 (26,6%)	
TA systolique, mmHg	117,4 ± 22,9	110,1 ± 19,6	<0,0001
TA diastolique, mmHg	74,74 ± 14,4	74,84 ± 12,85	NS
Fréquence cardiaque	73,69 ± 17,32	68,07 ± 13,5	<0,0001
Dyspnée stade I (NYHA),	20 (3,9%)	51 (10,3%)	<0,0001
stade II	326 (63,5%)	388 (78,4%)	
stade III	162 (31,6%)	56 (11,3%)	
stade IV	5 (1%)	0 (0%)	
Fibrillation atriale	53 (10,3%)	36 (7,3%)	NS
Bbloquant	364 (71%)	460 (92,9%)	<0,0001
IEC	466 (90,8%)	436 (88%)	NS
ARM	214 (43,2%)	128 (25%)	<0,0001
Diurétiques de l'anse	401 (78%)	324 (66%)	<0,0001
Digoxine	129 (25,1%)	34 (6,9%)	<0,0001
Amiodarone	119 (23,2%)	62 (12,5%)	<0,0001
Antivitamine K	130 (26,3%)	183 (35,7%)	0,001
Hypolipémiant statine	432 (87,3%)	312 (60,8%)	<0,0001
fibrate	22 (4%)	3 (0,64%)	
Aspirine	414 (83,6%)	372 (72,5%)	<0,0001

Tableau 8. (suite)

Biologie	Décédés	Vivants	p
Natrémie, mEq/l	138,25 ± 3,58	139,5 ± 2,92	<0,0001
Créatinine, mg/l	12,8 ± 5,5	11,2 ± 5,9	<0,0001
Cl cr ml/min (Cockroft)	73,2 ± 29,4	91,5 ± 32,9	<0,0001
Urée, g/l	0,58 ± 0,36	0,78 ± 6,4	NS
Uricémie, mg/l	83,7 ± 26	74,9 ± 20,3	<0,0001
Glycémie, g/l	1,11 ± 0,41	1,05 ± 0,33	NS
Albuminémie, g/l	40,05 ± 4,1	41,3 ± 4,4	<0,0001
Hémoglobine, g/dl	13,3 ± 1,68	13,6 ± 1,46	0,001
Leucocytes, 10 ⁹ /l	6,93 ± 2,01	7,1 ± 2,60	NS
Taux de lymphocytes, %	24,39 ± 7,79	29,4 ± 9,2	<0,0001
Cholestérol, g/l	1,82 ± 0,53	1,62 ± 0,44	<0,0001
Triglycérides, g/l	1,57 ± 1,04	1,53 ± 0,93	NS
HDL cholestérol, g/dl	0,43 ± 0,13	0,41 ± 0,12	0,035
LDL cholestérol, g/dl	1,01 ± 0,43	0,89 ± 0,34	<0,0001
HbA1C, %	6,79 ± 1,7	6,40 ± 1,12	0,002
Calcémie, mEq/l	93,11 ± 4,6	92,2 ± 5,6	0,007
Phosphorémie, mEq/l	35,4 ± 6,12	35,5 ± 6,16	NS

Neurohormones	Décédés	Vivants	p
BNP (Triage), pg/ml	262 [141-516]	96 [52-234]	<0,0001
BNP (Centaur), pg/ml	485 [137-855]	142 [81-302]	<0,0001
BNP (Shionoria), pg/ml	70 [29-144]	21 [10-44]	<0,0001
ANP, pmol/l	37,3 [18,3-73,3]	16,4 [10-30,5]	<0,0001
ARP, ng/ml/h	2,6 [0,9-8]	2,9 [0,8-6,4]	NS
Aldostérone, pg/ml	68 [34-138]	98 [45-187]	<0,0001
Adrénaline, µg/l	0,03 [0,01-0,05]	0,02 [0,01-0,04]	0,039
Noradrénaline, µg/l	0,39 [0,29-0,59]	0,34 [0,23-0,47]	<0,0001

ECG	Décédés	Vivants	p
PR, ms	185 ± 38,9	175 ± 28,4	<0,0001
QRS, ms	117 ± 32,5	110 ± 29	<0,0001
BBG	97 (18,9%)	62 (12,5%)	0,005

Epreuve d'effort métabolique	Décédés	Vivants	p
Durée de l'effort, s	426,3 ± 178,4	556,1 ± 199,8	<0,0001
FC maximale, bpm	114,1 ± 26,6	119,1 ± 22,8	0,002
TAS maximale, mmHg	147,4 ± 36,6	149,6 ± 32,6	NS
Pic de VO ₂ , ml/min/kk	13,2 ± 4,3	17,1 ± 5,1	<0,0001
% pic de VO ₂ théorique	53,9 ± 17,6	64,4 ± 17,9	<0,0001
Quotient respiratoire	1,18 ± 0,15	1,21 ± 0,13	<0,0001
Pic VE/VCO ₂	40,8 ± 8,3	36,2 ± 6,4	<0,0001
Pente VE/VCO ₂	37,5 ± 9,6	32,8 ± 6,6	<0,0001

Scintigraphie cardiaque	Décédés	Vivants	p
FEVG, %	32,9 ± 11,9	36,8 ± 11,1	<0,0001
FEVD, %	40,3 ± 12,9	43,3 ± 10,3	<0,0001

Tableau 8. (suite)

échocardiographie	Décédés	Vivants	p
FE (Simpson), %	35 ± 12,6	38,3 ± 11,7	<0,0001
FE visuelle, %	34,3 ± 11,5	36,7 ± 10,3	0,002
DTDVG, mm	63,2 ± 8,9	61 ± 8,4	<0,0001
VTDVG, ml/m2	189,2 ± 75,4	173,3 ± 68	0,002
VTSVG, ml/m2	66,4 ± 3,6	56,9 ± 2,8	<0,0001
Index de sphéricité	1,51 ± 0,28	1,51 ± 0,29	NS
VTI sous aortique, cm	16,7 ± 5,7	17,8 ± 4,8	0,005
Diamètre OG, mm	45,2 ± 7,98	44,2 ± 6,82	0,031
Surface OGcm2	27,13 ± 8,04	24,78 ± 6,3	<0,0001
Pic de E, m/s	0,79 ± 0,27	0,75 ± 0,25	0,019
Pic de A, m/s	0,64 ± 0,28	0,61 ± 0,24	NS
Rapport E/A	1,62 ± 1,33	1,54 ± 1,16	NS
TDM, ms	177,6 ± 77,5	190 ± 73,9	0,015
TRIV, ms	97,6 ± 30	104 ± 30	0,005
Diamètre VD, mm	30,8 ± 6,8	29 ± 6,2	<0,0001
Surface OD, cm2	21,7 ± 7,03	19,2 ± 6,3	<0,0001
TAPSE, mm	19,9 ± 5,3	21,1 ± 5,8	0,02
PAPs, mmHg	36,5 ± 15,5	28,9 ± 13,3	<0,0001

Parmi les paramètres cliniques et épidémiologies, l'âge ($p < 0,0001$), le sexe masculin ($p = 0,024$), le tabagisme ($p = 0,002$), la TAs de repos ($p < 0,0001$), la fréquence cardiaque de repos ($p < 0,0001$), le stade NYHA de la dyspnée ($p < 0,0001$) sont des facteurs significativement associés à la mortalité. Le diabète ($p = 0,008$) était également un facteur pronostique de mortalité globale, comme illustré sur la Figure 3.

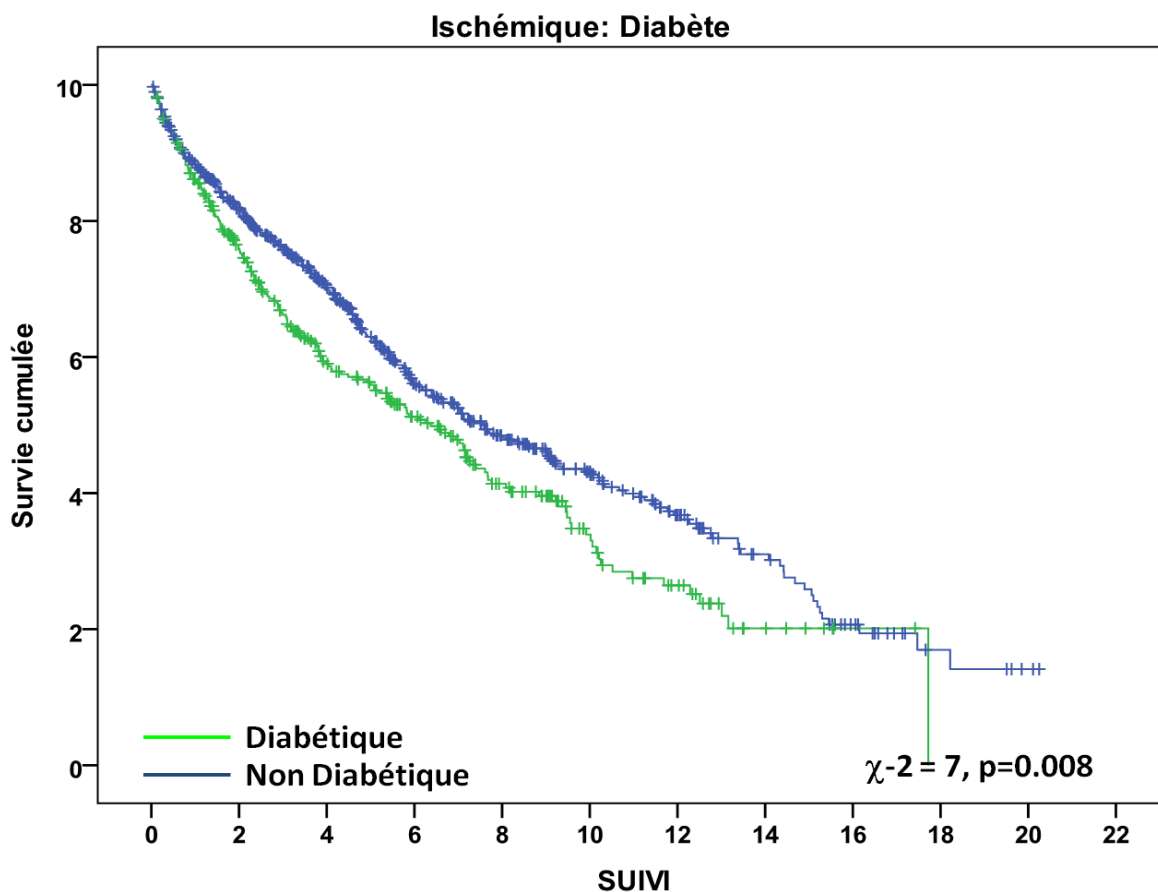


Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la présence d'un diabète chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

Sur le plan thérapeutique, le traitement par bêtabloquant ($p < 0,0001$) est significativement associé à une moindre mortalité globale (Figure 4), alors que la prise d'antivitamine K ($p = 0,001$) était associée à une mortalité plus élevée (Figure 5). Le traitement par statine ($p < 0,0001$) était prédictif d'une moindre mortalité globale, à la différence du traitement par fibrates. (Figure 6)

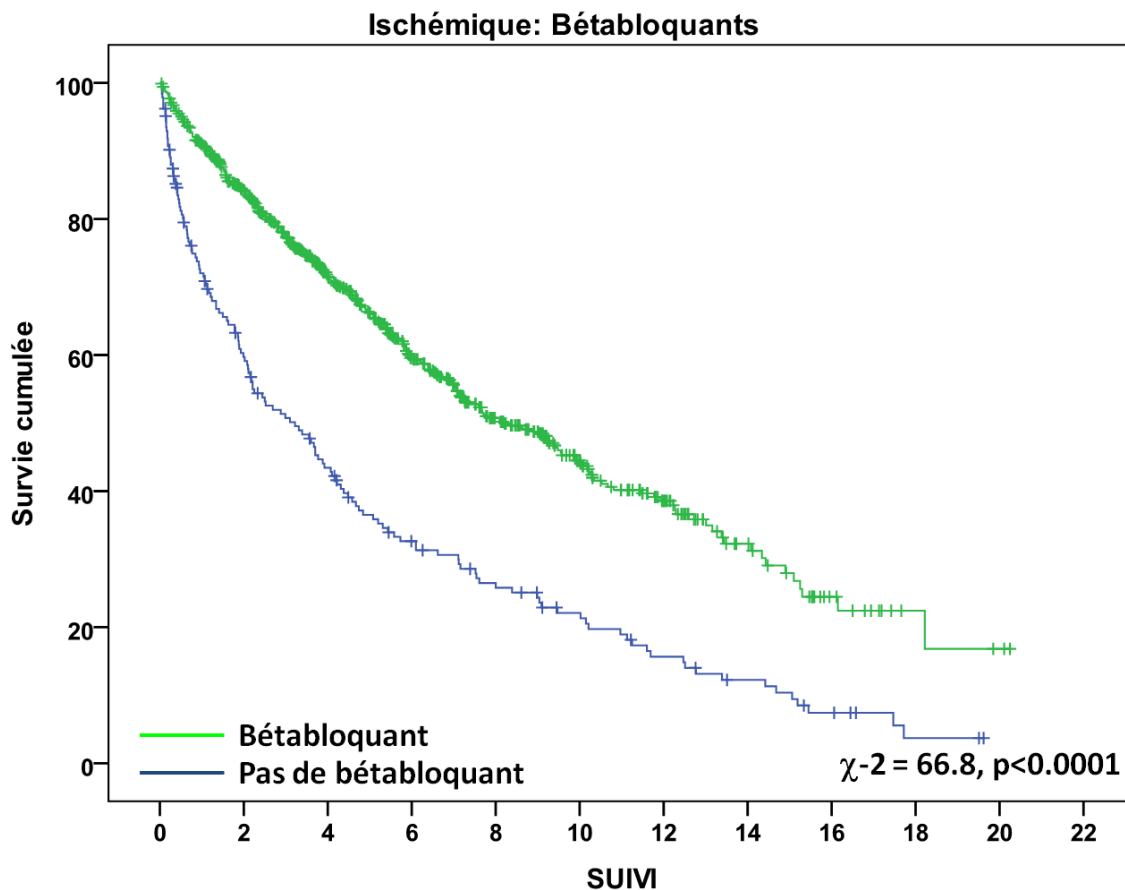


Figure 4. Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du traitement par béta bloquants chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

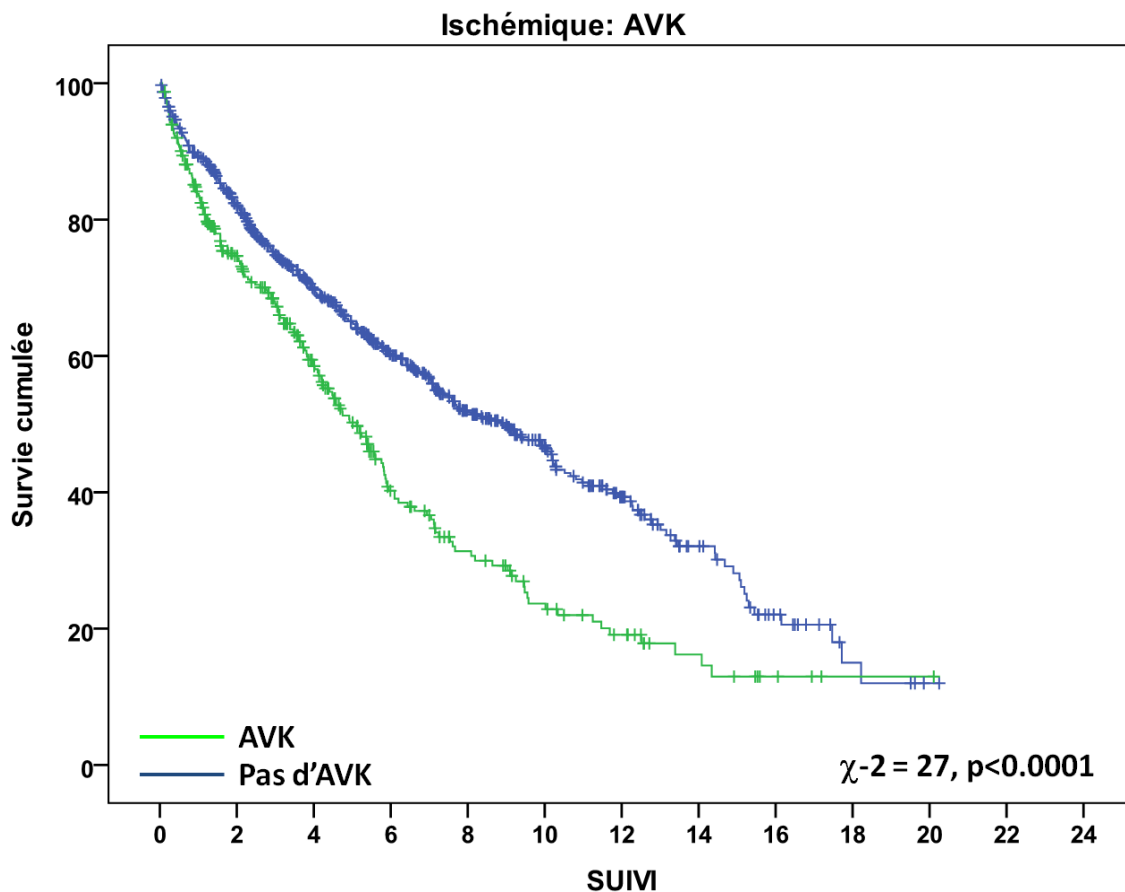


Figure 5. Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du traitement par antivitamine K chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

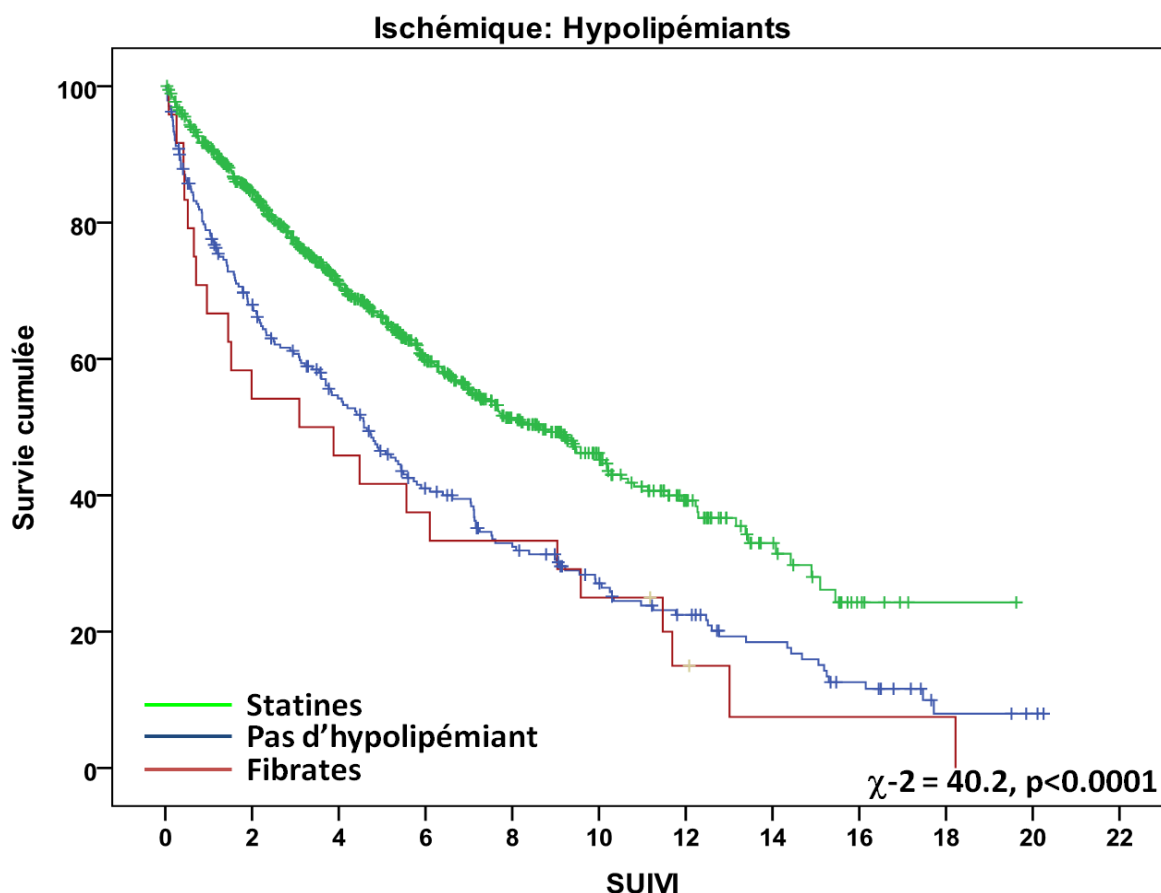


Figure 6 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du traitement hypolipémiant chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine ischémique.

Le traitement par ARM ($p < 0,0001$), par diurétiques ($p < 0,0001$), par digoxine ($p < 0,0001$), par amiodarone ($p < 0,0001$), aspirine ($p < 0,0001$) étaient significativement associés à la mortalité globale. Par contre, le traitement par IEC, les antécédents d'hypertension artérielle et de dyslipidémie n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs

Parmi les paramètres biologiques, la natrémie ($p < 0,0001$), la créatininémie ($p < 0,0001$), la clairance de la créatinine ($p < 0,0001$), l'uricémie ($p < 0,0001$), l'albumine, ($p < 0,0001$), l'hémoglobine ($p = 0,001$), le taux de lymphocytes ($p < 0,0001$), le cholestérol total ($p < 0,0001$), le HDL ($p = 0,035$) et le LDL cholestérol ($p < 0,0001$),

l'hémoglobine glyquée ($p=0,002$) et la calcémie ($p=0,007$) étaient des facteurs pronostiques significatifs de mortalité globale.

Concernant le bilan neurohormonal, le BNP ($p<0,0001$), l'ANP ($p<0,0001$), l'aldostérone ($p<0,0001$), l'adrénaline ($p=0,039$), et la noradrénaline ($p<0,0001$) sont des facteurs pronostiques de mortalité, à la différence de l'ARP.

Parmi les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique, la durée de l'effort ($p<0,0001$), la fréquence cardiaque maximale ($p=0,002$), le pic de V_{O2} ($p<0,0001$), le pourcentage du pic de V_{O2} théorique ($p<0,0001$), le quotient respiratoire ($p<0,0001$), le pic de VE/V_{CO2} ($p<0,0001$), la pente de VE/V_{CO2} ($p<0,0001$) sont significativement associés à la mortalité globale.

Sur le plan électrique, la durée du PR ($p<0,0001$) et du QRS ($p<0,0001$), ainsi que la présence d'un bloc de branche gauche ($p=0,005$) sont des facteurs pronostiques de mortalité.

Sur le plan morphologique, la FEVG ($p<0,0001$) et la FEVD ($p<0,0001$) en scintigraphie, la FEVG en Simpson ($p<0,0001$) ou visuelle ($p=0,002$), le DTDVG ($p<0,0001$), le VTDVG ($p=0,002$), le VTSVG ($p<0,0001$), la VTI sous aortique ($p=0,005$), le diamètre et la surface de l'OG ($p<0,0001$), la taille de l'onde E ($p=0,031$), le TDM ($p=0,015$), le TRIV ($p=0,005$), le diamètre VD ($p<0,0001$), la surface de l'OD, le TAPSE ($p=0,02$) et la PAPs ($p<0,0001$) sont significativement associés à la mortalité globale.

c) Etiologie non ischémique

Parmi les 1213 patients présentant une cardiopathie non ischémique, 451 (37,2%) étaient décédés au terme du suivi de 4,61ans [2,18 – 8,75]. L'ensemble des facteurs prédictifs de mortalité globale en cas de cardiopathie non ischémique sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Facteurs prédictifs de mortalité en cas de cardiopathie non ischémique.

	Décédés	Vivants	p
n	451 (37,2%)	762 (62,8%)	
Age (années)	56,3 ± 11,7	50,9 ± 12,6	<0,0001
Hommes	358 (79,4%)	544 (71,4%)	0,002
Hypercholestérolémie	171 (37,9%)	305 (40%)	NS
HTA	186 (37%)	60,3 (41,2%)	NS
Diabète de type ^{1/2}	104 (23,1%)	140 (18,4%)	NS
Tabagisme actif	193 (42,8%)	287 (37,7%)	NS
sevré	113 (25%)	180 (23,6%)	
TA systolique, mmHg	114 ± 24	113,2 ± 20,7	NS
TA diastolique, mmHg	75 ± 13,4	76 ± 13,5	NS
Fréquence cardiaque (repos)	80 ± 19	73,9 ± 15,9	<0,0001
Dyspnée stade I (NYHA)	26 (5,8%)	142 (18,6%)	<0,0001
°stade II	311 (69%)	537 (70,5%)	
stade III	111(24,6%)	82(10,8%)	
stade IV de la NYHA	3 (0,7%)	1 (0,1%)	
Fibrillation atriale	89 (19,7%)	87 (11,4%)	<0,0001
Bbloquant	288 (63,9%)	650 (85,3%)	<0,0001
IEC ou ARA II	444 (98%)	750 (98%)	0,04
Anti aldostérone	140 (31%)	275 (36,1%)	NS
Diurétiques de l'anse	380 (84,3%)	525(68,9%)	<0,0001
Digoxine	201 (44,6%)	137 (18%)	<0,0001
Amiodarone	96 (21,3%)	104 (13,6%)	0,001
Antivitamine K	215 (47,7%)	253 (33,2%)	<0,0001
Hypolipémiant statine	104 (23,1%)	251 (32,9%)	0,001
fibrate	19 (4,2%)	11 (1,4%)	
Aspirine	104 (23,1%)	197 (25,9%)	NS

Biologie	Décédés	Vivants	p
Natrémie, mEq/l	137,98 ± 3,5	139,66 ± 2,8	<0,0001
Créatinine, mg/l	11,96 ± 5,6	11,36 ± 10,2	NS
Cl cr ml/min (Cockroft)	81 ± 33,7	99,8 ± 42	<0,0001
Urée, g/l	0,64 ± 2,2	0,45 ± 0,26	NS
Uricémie, mg/l	84,2 ± 25,9	71,6 ± 22,9	<0,0001
Glycémie, g/l	1,06 ± 0,41	1,00 ± 0,30	0,009
Albuminémie, g/l	40 ± 4,3	41,1 ± 3,4	<0,0001
Hémoglobine, g/dl	13,4 ± 1,8	13,7 ± 1,6	0,003
Leucocytes, 10 ⁹ /l	6,99 ± 8,4	6,55 ± 1,9	NS
Taux de lymphocytes, %	28,7 ± 9,9	31,7 ± 9,3	0,001
Cholestérol, g/l	1,93 ± 0,57	1,93 ± 0,49	NS
Triglycérides, g/l	1,49 ± 1,02	1,54 ± 1,15	NS
HDL cholestérol, g/dl	0,48 ± 0,21	0,48 ± 0,17	NS
LDL cholestérol, g/dl	1,12 ± 0,44	1,13 ± 0,40	NS
HbA1C, %	6,2 ± 1,08	6,07 ± 0,96	NS
Calcémie, mEq/l	92,7 ± 6,1	92,4 ± 5,1	NS
Phosphorémie, mEq/l	35,6 ± 7,6	35,7 ± 7,6	NS

Tableau 9 (suite)

Neurohormones	Décédés	Vivants	p
BNP (Triage), pg/ml	211 [90-503]	54 [20-106]	<0,0001
BNP (Centaur), pg/ml	346 [138-711]	80 [28-220]	<0,0001
BNP(Shionoria), pg/ml	40 [13-115]	11 [4-34]	0,001
ANP, pmol/l	28,7 [14,2-61,8]	10 [5,7-22,4]	<0,0001
ARP, ng/ml/h	3,2 [1,1-8,8]	2,5 [0,8-6,4]	0,006
Aldostérone, pg/ml	97 [51-197]	90 [42-205]	NS
Adrénaline, µg/l	0,02 [0,01-0,05]	0,01 [0,01-0,03]	<0,0001
Noradrénaline, µg/l	0,39 [0,27-0,59]	0,31 [0,21-0,44]	<0,0001

ECG	Décédés	Vivants	p
PR, ms	185 ± 38	175 ± 36	<0,0001
QRS, ms	119 ± 37	118 ± 34	NS
BBG	128 (28,4%)	222 (29,1%)	NS

Epreuve d'effort métabolique	Décédés	Vivants	p
Durée de l'effort, s	488,5 ± 213	618,5 ± 237	<0,0001
FC maximale, bpm	127 ± 29,8	131 ± 28	NS
TAs maximale, mmHg	146 ± 38	157 ± 35	<0,0001
Pic de VO ₂ , ml/min/kg	15,3 ± 5	19,4 ± 6,6	<0,0001
% pic de VO ₂ théorique	58,8 ± 18,9	72,7 ± 20	<0,0001
Quotient respiratoire	1,2 ± 0,14	1,2 ± 0,13	<0,0001
Pic VE/VCO ₂	39,6 ± 11,7	33,9 ± 6,1	<0,0001
Pente VE/VCO ₂	36,8 ± 13	30,8 ± 6,7	<0,0001

Scintigraphie cardiaque	Décédés	Vivants	p
FEVG, %	35 ± 13,5	41,8 ± 11	<0,0001
FEVD, %	36,7 ± 12,8	41,5 ± 11	<0,0001

échocardiographie	Décédés	Vivants	p
FE (Simpson), %	35,7 ± 13,5	39,7 ± 12,9	<0,0001
FE (visuelle), %	34,5 ± 12,6	38,8 ± 12,4	<0,0001
DTDVG, mm	64,3 ± 11,3	61,7 ± 9,5	<0,0001
VTDBG, ml/m ²	194,8 ± 105	173 ± 83	0,002
VTSVG, ml/m ²	133,5 ± 94	109,3 ± 70	<0,0001
Index de sphéricité	1,44 ± 0,3	1,5 ± 0,29	0,006
VTI sous aortique, cm	15,4 ± 5,5	16,9 ± 4,7	<0,0001
Diamètre OG, mm	45,6 ± 9,3	42,2 ± 8,3	<0,0001
Surface OG, cm ²	27,2 ± 10,2	23,9 ± 8,1	<0,0001
Pic de E, m/s	0,76 ± 0,29	0,7 ± 0,28	0,001
Pic de A, m/s	0,61 ± 0,27	0,62 ± 0,21	NS
Rapport E/A	1,57 ± 1,5	1,28 ± 0,97	0,002
TDM, ms	178 ± 74	204 ± 79,5	<0,0001
TRIV, ms	97,2 ± 31,6	111,5 ± 31,6	<0,0001
Diamètre VD, mm	31,3 ± 8,3	29,3 ± 6,5	<0,0001
Surface OD, cm ²	22,8 ± 9,4	18,9 ± 7,5	<0,0001
TAPSE, mm	20 ± 5,2	20,8 ± 5,3	NS
PAPs, mmHg	33,2 ± 15,3	25,8 ± 12,3	<0,0001

Parmi les paramètres cliniques et épidémiologiques, l'âge ($p < 0,0001$), le sexe masculin ($p = 0,002$), la fréquence cardiaque de repos ($p < 0,0001$), le stade NYHA de la dyspnée ($p < 0,0001$), et la présence de fibrillation atriale ($p < 0,0001$) étaient significativement associés à la mortalité globale. Par contre, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, la présence d'un diabète (figure 7), ou le tabagisme actif n'étaient pas des facteurs pronostiques en cas d'étiologie non ischémique.

Sur le plan thérapeutique, la prise d'un traitement bêtabloquant ($p < 0,0001$), (figure 8), d'un IEC ou d'un ARA II ($p = 0,04$), de diurétiques ($p < 0,0001$), d'amiodarone ($p = 0,001$), d'antivitamine K ($p < 0,0001$) (figure 9), de digoxine ($p < 0,0001$) et statine ($p < 0,0001$) (figure 10) étaient des facteurs pronostiques de mortalité globale en cas de cardiopathie non ischémique. A l'inverse, la prise d'aspirine ou d'ARM et d'aldostérone n'étaient pas associée à la mortalité globale.

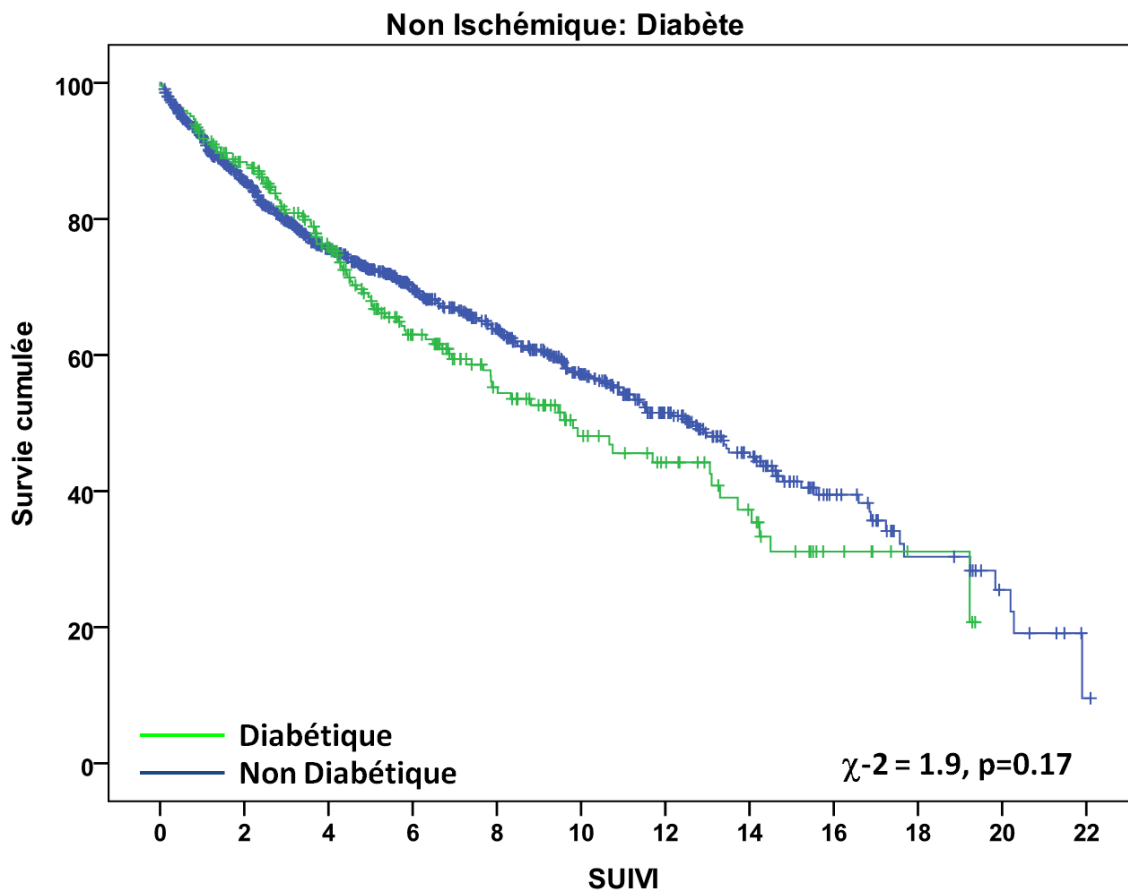


Figure 7 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la présence d'un diabète chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique.

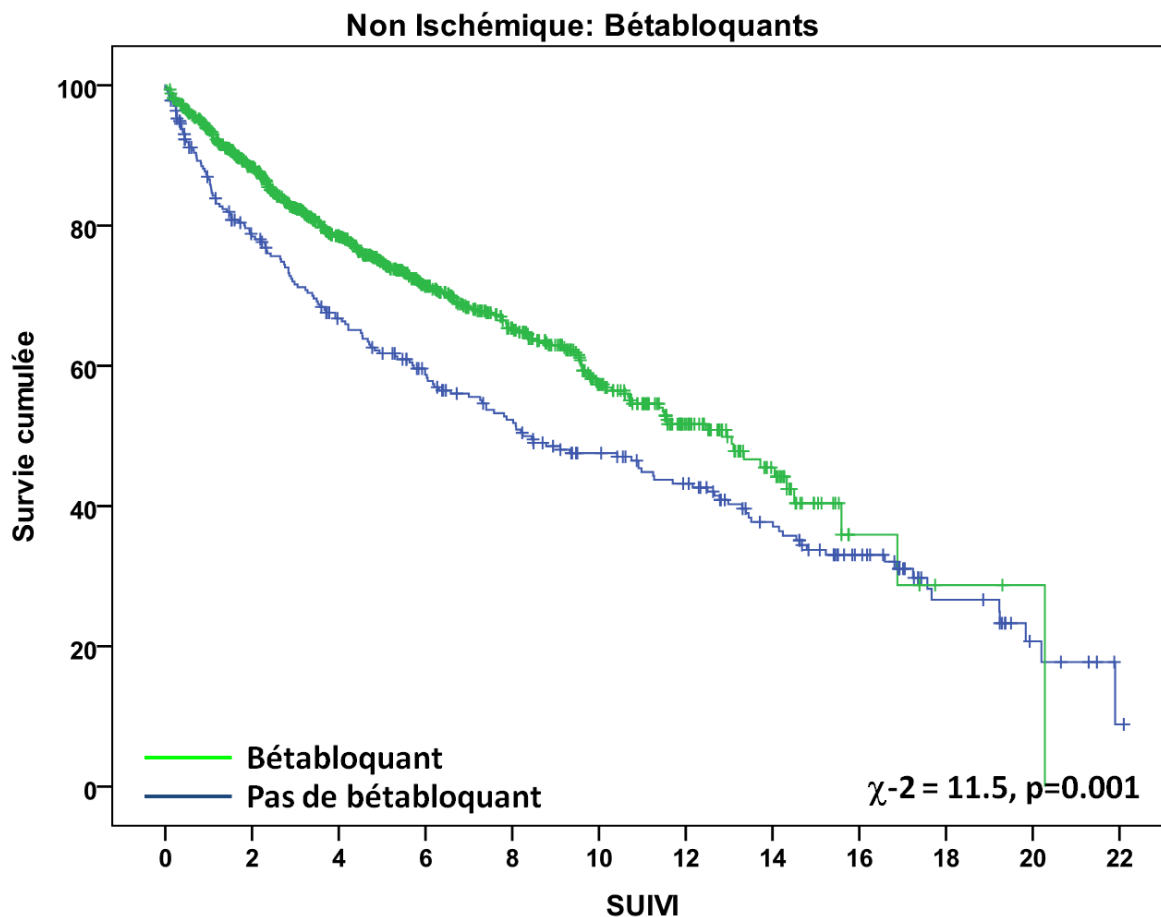


Figure 8 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du traitement par bêtabloquant chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique.

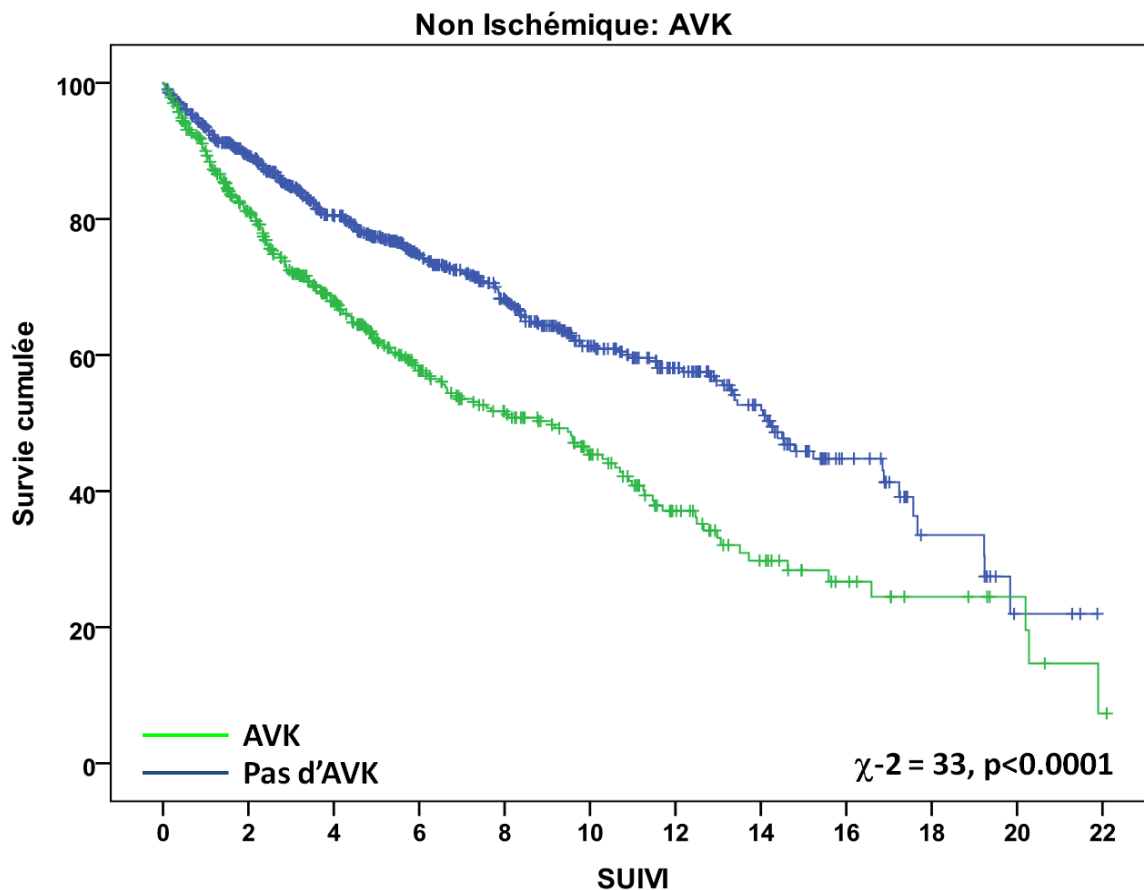


Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du traitement par antivitamine K chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique.

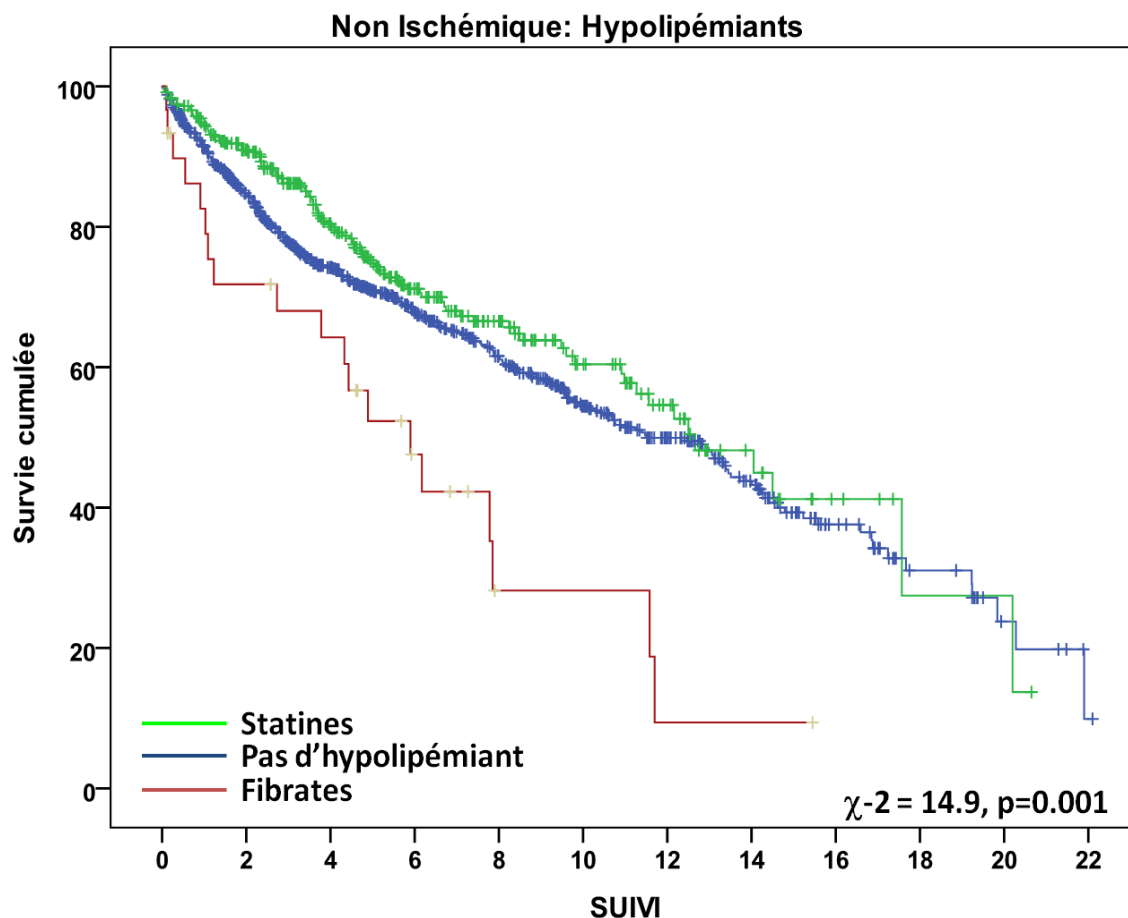


Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du traitement hypolipémiant chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique.

Parmi les paramètres biologiques, la natrémie ($p < 0,0001$), la clairance de la créatinine ($p < 0,0001$), l'uricémie ($p < 0,0001$), la glycémie ($p = 0,009$), l'hémoglobine ($p = 0,003$), l'albuminémie ($p < 0,0001$) et le taux de lymphocytes ($p = 0,001$) étaient des facteurs pronostiques de mortalité globale.

Au sein du bilan neurohormonal, l'ensemble des paramètres en dehors de l'aldostérone étaient significativement associés à la mortalité globale.

L'ensemble des paramètres de l'épreuve d'effort métabolique étaient associés significativement à la mortalité globale ($p < 0,0001$).

Sur le plan électrique, seule la durée du PR ($p < 0,0001$) était un facteur pronostique de la mortalité globale.

Parmi les paramètres morphologiques, la FEVG ($p < 0,0001$) et la FEVD ($p < 0,0001$) en scintigraphie cardiaque étaient associées à la mortalité globale.

Sur le plan échocardiographique, la FEVG visuelle ($p < 0,0001$), la FEVG en Simpson ($p < 0,0001$), la taille du ventricule gauche en volume ($p < 0,0001$) et en diamètre ($p < 0,0001$), l'index de sphéricité ($p = 0,006$), la VTI sous aortique ($p < 0,0001$), la taille de l'OG en diamètre ($p < 0,0001$) et en volume ($p < 0,0001$), le pic de l'onde E ($p = 0,001$) et le rapport E/A ($p = 0,002$), le TDM ($p < 0,0001$), le TRIV ($p < 0,0001$) ainsi que les paramètres d'évaluation du cœur droit avec le diamètre du VD ($p < 0,0001$), la surface de l'OD ($p < 0,0001$), et la PAPs ($p < 0,0001$) étaient des facteurs pronostiques de mortalité. Le TAPSE ne présentait pas d'association significative à la mortalité globale.

2. Analyse multivariée

a) Etiologie ischémique

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité globale en cas d'insuffisance cardiaque systolique d'origine ischémique sont le pourcentage du pic de V_{O_2} théorique, la fréquence cardiaque, le BNP, la FEVG, la prise de bêtabloquants, la noradrénaline, le diamètre de l'OG et le stade NYHA de la dyspnée. Le type de traitement hypolipémiant est également un facteur prédictif indépendant de mortalité puisque la prise d'un traitement par fibrates est associée à une surmortalité alors que la prise d'une statine semble plutôt bénéfique, mais de façon non significative ($p = 0,67$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Facteurs pronostiques indépendants de mortalité en analyse multivariée en cas d'étiologie ischémique.

	Wald Chi-Square	RR [IC 95%p]	p
% pic de VO ₂ théorique	35,37	0,98 [0,97-0,99]	<0,0001
Age	34,00	1,04 [1,03-1,05]	<0,0001
Fréquence cardiaque, bpm	25,65	1,03 [1,02-1,04]	<0,0001
FC maximale, bpm	19,35	0,99 [0,98-0,99]	<0,0001
BNP, pg/ml	11,10	1,08 [1,03-1,13]	0,001
Hypolipémiants	10,47		0,005
Fibrates		1.35 [0. 63 – 2.90]	0.45
Statines		0.84 [0.38 – 1.87]	0.67
FEVG, %	8,99	0,98 [0,98-0,99]	0,003
Bétabloquant	6,51	0,63 [0,44-0,90]	0,011
Noradrénaline, µg/l	5,30	1,24 [1,03-1,13]	0,021
Diamètre OG, mm	4,49	1,02 [1,00-1,04]	0,034
Stade NYHA 3/4 vs 1/2	4,30	1,35 [1,027-1,80]	0,038

b) Etiologie non ischémique

Les facteurs prédictifs indépendants de mortalité en analyse multivariée en cas d'insuffisance cardiaque d'étiologie non ischémique sont : le BNP, la prise d'un traitement bétabloquant, la natrémie, le pourcentage du pic de VO₂ théorique, le stade NYHA de la dyspnée, le diamètre de l'OG, la clairance de la créatinine, la prise d'un traitement par antivitamine K, la TA systolique maximale au cours de l'épreuve d'effort métabolique, et l'âge. Les résultats sont présentés dans le Tableau 11. Le type de traitement hypolipémiant avec la prise de fibrates est un facteur prédictif indépendant de surmortalité. Curieusement, en analyse multivariée le traitement par statine est aussi un facteur prédictif indépendant de surmortalité.

Tableau 11 : Facteurs pronostiques indépendants de mortalité en analyse multivariée en cas d'étiologie non ischémique.

	Wald Chi-Square	RR [IC 95%]	p
BNP, pg/ml	24,78	1,12 [1,07-1,17]	<0,0001
Bétabloquant	19,33	0,50 [0,37-0,68]	<0,0001
Natrémie, mEq/l	17,72	0,92 [0,89-0,96]	<0,0001
% pic de VO ₂ théorique	15,90	0,98 [0,98-0,99]	<0,0001
Stade NYHA 3/4 vs 1/2	13,68	1,79 [1,33-2,44]	<0,0001
Hypolipémiants	11,38		0,003
Fibrates		2.95 [1,51-5,78]	0,002
Statines		2.19 [1,15-4,18]	0,017
Diamètre OG, mm	8,49	1,02 [1,01-1,04]	0,004
Cl cr ml/min (Cockroft)	7,65	0,99 [0,99-0,10]	0,006
Antivitamine K	6,08	1,40 [1,07-1,82]	0,031
TAS maximale, mmHg	5,52	0,99 [0,99-1,00]	0,019
Age	4,66	1,01 [1,00-1,03]	,0310

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons suivi 2245 patients entre janvier 1991 et décembre 2012, soit sur une période totale de 21 ans. A l'issue de ce suivi, nous observons une mortalité de 43,5% sur la population totale. Elle est comparable au taux de mortalité proche de 40% observé dans une récente étude sur le suivi à long terme de patients présentant une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection en Chine (43), mais moindre que celle observée par RaunsØ et al qui était de 67% à 7 ans dans l'étude ECHOS (44).

Devant une période de suivi aussi longue, 69 patients étaient perdus de vue. Nous ne sommes pas parvenus à déterminer la cause du décès pour 141 soit 6% des patients. Nous avons donc choisi de présenter uniquement les résultats concernant la mortalité globale en raison d'un trop grand nombre de données manquantes en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire. Il s'agit là d'une des principales limites de notre étude.

L'ensemble de la population de notre travail bénéficiait d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque systolique. Ainsi, 79% des patients recevaient un bêtabloquant, et 98,8% un IEC ou un ARAII. Il s'agit de taux de prescriptions satisfaisants au regard des résultats de l'étude Impact Reco où les taux de prescription des bêtabloquants et des IEC atteignaient respectivement 70% et 68% en France, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable avec altération de la fraction d'éjection (45, 46).

Cependant, notre étude s'échelonnant de 1991 à 2012, l'ensemble de la population ne pouvait bénéficier des mêmes thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque selon la date de leur premier bilan pronostique. Nous pouvons donc nous interroger sur l'hétérogénéité de cette population en terme de thérapeutique, les premières études concernant l'implantation des DAI en prévention primaire ayant eu lieu à la fin des années 1990 (47), et les premières études sur la resynchronisation cardiaque dans les années 2000 (48). Il s'agit là d'un biais potentiel dans l'analyse des facteurs pronostiques, les patients inclus au début des années 1990 ayant ainsi un pronostic plus sombre que ceux inclus plus récemment. De plus, il existe un biais d'évaluation potentiel inhérent à notre type d'étude qui est longitudinale. En effet, nous avons considéré dans notre analyse les facteurs pronostiques lors du premier bilan pronostique, alors que les thérapeutiques pouvaient évoluer au cours du suivi et donc modifier le pronostic.

Dans ce travail, nous confirmons que l'étiologie ischémique semble être un facteur de mauvais pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique. Plusieurs études avaient déjà constaté une mortalité plus élevée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine ischémique (49-51).

De façon intéressante, nous avons observé que le diabète est un facteur prédictif de mortalité en analyse univariée uniquement en cas d'étiologie ischémique. Brophy et al avaient montré que le facteur combiné diabète et étiologie ischémique était un puissant facteur pronostique indépendant de mortalité globale en cas d'altération de la FEVG <45% (36). Deux autres études avaient montré que le diabète était un facteur prédictif indépendant de mortalité globale (24) et cardiovasculaire (25) en cas d'étiologie ischémique. Dans notre travail, le diabète n'était pas un facteur prédictif indépendant de mortalité. Nous pouvons expliquer cette différence par l'inclusion des données de l'épreuve d'effort métabolique,

notamment le pourcentage du pic de V02, à fort pouvoir pronostique dans l'analyse multivariée à la différence des travaux de Brophy (36) et Dries.(24). A l'inverse, l'étude menée par de Groot et al (25) avait confirmé que le diabète demeurait un facteur prédictif même après une analyse multivariée prenant en compte les données de l'épreuve d'effort métabolique, mais en terme de mortalité cardiovasculaire et non de mortalité globale comme dans notre travail.

Au terme de notre analyse sur 2245 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique chronique, il apparaît que plusieurs facteurs pronostiques indépendants sont communs aux deux grands groupes d'étiologie ischémique et non ischémique. D'autres en revanche apparaissent spécifiquement en cas d'étiologie ischémique, comme la noradrénaline, la FEVG et la fréquence cardiaque de repos ; ou d'étiologie non ischémique comme la natrémie, la clairance de la créatinine et les antivitamines K.

Deux facteurs cliniques sont retrouvés ici comme facteurs prédictifs indépendants de mortalité en cas d'étiologie ischémique comme non ischémique, il s'agit de l'âge et du stade NYHA de la dyspnée. Il s'agit de deux facteurs pronostiques communément admis et largement utilisés dans le calcul des scores pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique (7, 36, 38).

La prise d'un traitement bêtabloquant apparaît dans notre travail comme un facteur prédictif protecteur indépendant commun aux 2 groupes d'étiologies d'insuffisance cardiaque systolique. Ce résultat est concordant avec la plupart des précédentes études où la diminution de mortalité des patients sous bêtabloquants étaient la même en cas d'étiologie ischémique ou non (52, 53).

L'épreuve d'effort métabolique permet une évaluation fonctionnelle cruciale pour la stratification du pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique quelque soit l'étiologie. Ainsi, le pourcentage de pic de V02 théorique apparaît comme un facteur

pronostique puissant indépendant de mortalité dans notre étude, en cas d'étiologie ischémique ou non. Ces résultats sont similaires à ceux d'un précédent travail où seul le pourcentage du pic de VO₂ théorique se distinguait après analyse multivariée 12).

Deux autres paramètres de l'épreuve d'effort métabolique apparaissent ici comme facteurs prédictifs indépendants. Il s'agit de la tension artérielle systolique maximale en cas d'étiologie non ischémique et de la fréquence cardiaque maximale en cas d'étiologie ischémique.

En ce qui concerne le bilan neurohormonal, seul le BNP conserve un pouvoir prédictif puissant en terme de mortalité après analyse multivariée aussi bien en cas d'étiologie ischémique que non ischémique. Ce résultat était largement attendu au vu des données de la littérature. De façon surprenante, la noradrénaline est un facteur prédictif indépendant mais uniquement en cas d'étiologie ischémique.

Sur le plan biologique, seules la natrémie et la clairance de la créatinine apparaissent comme des facteurs pronostiques indépendants de mortalité après analyse multivariée, mais uniquement dans le groupe des cardiopathies non ischémiques alors qu'ils étaient associés à la mortalité dans les deux groupes en analyse univariée. A notre connaissance, aucune étude n'a comparé l'impact pronostique des ces deux paramètres biologiques selon l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque.

Sur le plan électrique, la fréquence cardiaque de repos n'apparaissait comme facteur indépendant de mortalité qu'en cas d'étiologie ischémique dans notre travail. L'étude SHIFT avait montré que la diminution de la fréquence cardiaque de repos permettait de diminuer la mortalité cardiovasculaire et le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque avec altération de la

fraction d'éjection (54). Il n'y avait cependant pas eu de comparaison selon l'étiologie ischémique ou non dans cette étude.

Alors que la présence d'un bloc de branche gauche et la taille des QRS sont des facteurs pronostiques en analyse univariée chez les patients du groupe ischémique, ni l'un ni l'autre ne sont des facteurs prédictifs indépendants après analyse multivariée. La plupart des études qui se sont intéressées à la valeur pronostique de la taille des QRS et de la présence d'un bloc de branche gauche concernaient des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque d'origine ischémique. Ainsi, l'analyse de l'étude MUSTT montrait que l'augmentation du délai de conduction intraventriculaire et la présence d'un bloc gauche étaient tous deux des facteurs prédictifs indépendant de mortalité globale. Cette surmortalité concernait un sous groupe de patients avec une FEVG plus basse, et avec davantage d'insuffisance cardiaque symptomatique, témoins d'une insuffisance cardiaque plus sévère que chez les patients sans allongement du QRS, ni bloc de branche gauche (55). Plus récemment, Baldasseroni et al avait montré que la présence d'un bloc de branche gauche était un facteur prédictif de mortalité globale et par mort subite, indépendant de l'âge, de la sévérité de l'insuffisance cardiaque ou des thérapeutiques chez des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique d'origine ischémique ou non. Cependant, il n'y avait pas eu d'analyse selon l'étiologie ischémique ou non de la cardiopathie (56). Dans le travail de Luliano et al qui concernait à la fois des insuffisances cardiaques ischémiques et non ischémiques, c'était la durée du QRS au-delà de 120 ms qui était un facteur prédictif indépendant de surmortalité, alors que le pouvoir pronostique du caractère gauche du bloc de branche n'était pas significatif après analyse multivariée (57). Ainsi, si la présence d'un bloc de branche gauche demeure un facteur de réponse à la resynchronisation cardiaque (58), il semble que ce soit plutôt la taille des QRS qui

soit aujourd'hui reconnue comme facteur pronostique indépendant de l'insuffisance cardiaque systolique, même si cela n'a pas été démontré spécifiquement en cas d'étiologie non ischémique (37). Les résultats de notre travail sont donc surprenant puisque ni la taille des QRS, ni la présence d'un bloc de branche gauche n'étaient des facteurs pronostiques indépendants, en cas d'étiologie ischémique comme non ischémique.

En échographie cardiaque, le diamètre de l'oreillette gauche est associé de façon indépendante à la mortalité globale, indépendamment de l'étiologie, comme dans un précédent travail sur une partie de notre population (12). De manière générale dans la littérature, la taille de l'oreillette gauche est significativement associée à la mortalité en cas d'insuffisance cardiaque, notamment lorsqu'elle est exprimée en volume (59).

De façon surprenante, la FEVG n'apparaît comme facteur prédictif indépendant de mortalité qu'en cas d'étiologie ischémique alors qu'elle est connue pour être l'un des facteurs pronostiques les plus puissants en cas d'insuffisance cardiaque systolique, quelle que soit l'étiologie.

Une constatation étonnante se distingue dans ce travail : c'est l'impact du traitement par antivitamine K. En effet, la prise d'un traitement par antivitamine K semble être un facteur prédictif indépendant de mortalité en cas d'insuffisance cardiaque d'origine non ischémique à l'inverse de la présence d'une fibrillation atriale. A notre connaissance, il n'existe pas de constat de ce genre dans la littérature

Une précédente étude avait montré une tendance significative à la sur mortalité chez les patients traités par des anticoagulants oraux porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique stable, mais le traitement anticoagulant n'était pas un facteur prédictif de surmortalité en analyse multivariée (60). Dans notre travail, les patients du groupe non ischémique présentent un nombre significativement plus important de

fibrillation atriale, et donc un taux de prescription plus élevé d'antivitamine K par rapport aux patients du groupe ischémique. Nous pouvons supposer que plutôt qu'un facteur pronostique, la prise d'un traitement par antivitamine K pourrait être un marqueur de sévérité de l'insuffisance cardiaque systolique. En effet, il reflète en réalité la survenue d'un trouble du rythme supraventriculaire, en grande majorité la fibrillation atriale qui marque en général un véritable tournant évolutif de la maladie (61).

Ici, la fibrillation atriale est significativement associée à la mortalité globale en analyse univariée, uniquement en cas d'étiologie ischémique. RaunsØ et al avaient antérieurement montré que la fibrillation atriale était un facteur prédictif indépendant de mortalité en cas de cardiopathie ischémique (44).

Enfin, le traitement hypolipémiant semble se distinguer dans notre travail comme un facteur pronostique indépendant de l'insuffisance cardiaque systolique. Nous observons ici en analyse univariée un effet protecteur des statines sur la mortalité globale en cas d'étiologie ischémique. Dans l'étude CORONA, le traitement par rosuvastatine n'avait pas montré de réduction de la mortalité, en dépit d'une diminution du nombre d'hospitalisations pour évènement cardiovasculaire chez des patients de plus de 60 ans porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique exclusivement d'origine ischémique (62). Il s'agissait cependant d'une population de patients âgées, polyopathologiques pouvant peut-être expliquer en partie l'absence d'effet sur la mortalité. L'étude GISSI-HF qui concernait une population de patients plus jeunes ne montrait pas non plus de bénéfice en termes de survie que l'étiologie soit ischémique ou non ischémique (63). A l'inverse, dans une étude plus récente, conduite sur un plus petit nombre de patients traités en grande majorité par simvastatine et atorvastatine, on mettait en évidence une réduction significative de la mortalité après ajustement par les facteurs confondants potentiels comme le sexe,

l'étiologie de la cardiopathie, et la FEVG (64). Une récente méta analyse tend à conclure que les statines lipophiles comme l'atorvastatine ont davantage d'effets protecteurs sur la mortalité par rapport aux statines hydrophiles comme la rosuvastatine (65). Ceci pourrait être expliqué notamment par une meilleure distribution dans les tissus extrahépatiques comme le muscle cardiaque des statines lipophiles, à l'inverse des statines hydrophiles qui nécessitent l'utilisation de transporteurs cellulaires actifs ce qui limiterait leur effet pléiotrope (66).

Curieusement, en analyse multivariée la prise de statines est un facteur indépendant de surmortalité, uniquement dans le groupe des patients présentant une cardiopathie non ischémique. Cette différence entre les résultats de l'analyse mutivariée et univariée est surprenante d'autant plus que l'ensemble des études précédentes avaient montré l'inocuité des statines chez les patients insuffisants cardiaques. A l'inverse, en cas d'étiologie ischémique, la prise de statines est associée à une moindre mortalité en analyse multivariée mais cet effet n'est pas significatif. Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par le nombre limité de patients dans chaque groupe.

De plus nous avons observé que la prise d'un traitement par fibrate était un facteur pronostique péjoratif de mortalité en analyse univariée. En analyse multivariée, la prise de fibrates était associée significativement à la mortalité uniquement en cas d'étiologie non ischémique. Si l'absence de bénéfices en termes de mortalité ou d'évènements cardiovasculaire de l'utilisation des fibrates par rapport aux statines est établie, aucune étude n'a montré que leur utilisation engendrait une surmortalité chez les patients insuffisants cardiaques à notre connaissance (67).

CONCLUSION

Au sein d'une population de 2245 patients suivis pour une insuffisance cardiaque systolique chronique stable au CHRU de Lille, l'âge, le stade NYHA de la dyspnée, le pourcentage du pic de V02 en épreuve d'effort métabolique, le diamètre de l'oreillette gauche, le taux de BNP, le traitement bêtabloquant et le type de traitement hypolipémiant sont des facteurs pronostiques indépendants de mortalité communs que l'étiologie de la cardiopathie soit ischémique ou non ischémique.

En revanche, d'autres facteurs pronostiques sont spécifiques de l'étiologie.

La natrémie, la clairance de la créatinine et la prise d'un traitement antivitaminique K sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les patients avec une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique.

La fréquence cardiaque de repos, le taux de noradrénaline et la FEVG sont des facteurs pronostiques seulement en cas d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique. La largeur des QRS ou la présence d'un bloc de branche gauche n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques indépendants dans notre analyse.

Nous confirmons dans ce travail que l'étiologie ischémique semble avoir un pronostic plus défavorable que les autres causes d'insuffisance cardiaque systolique.

La distinction entre insuffisance cardiaque d'origine ischémique ou non ischémique est utile à l'évaluation globale du pronostic puisque certains facteurs pronostiques diffèrent selon l'origine de la cardiopathie. La création d'un nouveau score de risque fondé sur nos résultats serait utile afin d'affiner encore la stratification du risque d'évènement pour chaque patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(6):447-55.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
3. Follath F, Cleland JG, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1167-72.
4. Levine SK, Sachs GA, Jin L, Meltzer D. A prognostic model for 1-year mortality in older adults after hospital discharge. *Am J Med*. 2007;120(5):455-60.
5. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(7):1781-8.
6. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, Khan SS, Rosenberg YD, Yancy CW, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2128-34.
7. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.
8. Desai RV, Banach M, Ahmed MI, Mujib M, Aban I, Love TE, et al. Impact of baseline systolic blood pressure on long-term outcomes in patients with advanced chronic systolic heart failure (insights from the BEST trial). *Am J Cardiol*. 2010;106(2):221-7.
9. Jindrich S, Ondrej L, Viktor M, Zbynek P, Tomas P, Ladislav D, et al. The profile and prognosis of patients hospitalised with heart failure. The value of discharge blood pressure and cholesterol. *Int Heart J*. 2008;49(6):691-705.
10. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):63-71.
11. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*. 2010;160(6):1004-14.
12. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent

information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1584-9.

13. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.

14. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005;111(18):2313-8.

15. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-42.

16. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.

17. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006;52(8):1528-38.

18. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm LH, et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in-hospital outcomes: findings from the Get With The Guideline-Heart Failure Registry. *Am Heart J*. 2013;166(6):1063-71.e3.

19. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):681-9.

20. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1801-8.

21. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(6):1106-13.

22. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1933-40.

23. Kozdag G, Ertas G, Emre E, Akay Y, Celikyurt U, Sahin T, et al. Low serum triglyceride levels as predictors of cardiac death in heart failure patients. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(5):521-8.

24. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):421-8.

25. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):656-62.
26. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:1.
27. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113(23):2713-23.
28. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):569-76.
29. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-27.
30. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2007;116(4):392-8.
31. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):750-8.
32. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1450-5.
33. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):948-54.
34. de Groote P, Fertin M, Goéminne C, Petyt G, Peyrot S, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2672-9.
35. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM). *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(11):1236-43.
36. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med*. 2004;116(5):300-4.
37. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.
38. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290(19):2581-7.

39. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):315-25.
40. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, Smith AL, Agha SA, Waheed S, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):334-42.
41. Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, Levy WC, Hsich E, Starling RC. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):706-14.
42. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):881-9.
43. Liu X, Yu H, Pei J, Chu J, Pu J, Zhang S. Clinical Characteristics and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in China. *Heart Lung Circ*. 2014.
44. Raunsø J, Pedersen OD, Dominguez H, Hansen ML, Møller JE, Kjaergaard J, et al. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):692-7.
45. de Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(12):1205-11.
46. de Groote P, Isnard R, Clerson P, Jondeau G, Galinier M, Assyag P, et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):85-91.
47. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, 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*. 1996;335(26):1933-40.
48. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1928-32.
49. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
50. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-75.
51. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.
52. Cleland JG, Bristow MR, Erdmann E, Remme WJ, Swedberg K, Waagstein F. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J*. 1996;17(11):1629-39.

53. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). The CIBIS II Scientific Committee. *Fundam Clin Pharmacol*. 1997;11(2):138-42.
54. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9744):886-94.
55. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, Fisher JD, Hafley GE, Lee KL, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation*. 2004;110(7):766-9.
56. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(3):398-405.
57. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Failure DoVASToATiCH. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085-91.
58. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72.
59. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, et al. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(3):210-6.
60. Aumégeat V, Lamblin N, de Groote P, Mc Fadden EP, Millaire A, Bauters C, et al. Aspirin does not adversely affect survival in patients with stable congestive heart failure treated with Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest*. 2003;124(4):1250-8.
61. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8.
62. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61.
63. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
64. Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Urrutia A, Díez C, Coll R, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(6):555-60.
65. Thambidorai SK, Deshmukh AR, Walters RW, Turner PD, Monaghan MS, Mooss AN, et al. Impact of statin use on heart failure mortality. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):438-43.
66. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther*. 2003;99(1):95-112.

67. Roy S. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Evidence-based Management of Cholesterol. *N Am J Med Sci.* 2014;6(5):191-8.

ANNEXE

Tableau 7 : Facteurs prédictifs de mortalité globale en analyse univariée sur l'ensemble de la population.

	n	Décédés	Vivants	P
n	2245	977 (43,5%)	1268 (56,5%)	
Age (années)	2245	59,53 ± 11,60	52,83 ± 12,06	<0,0001
Hommes	2245	824 (84,3%)	964 (76%)	<0,0001
Hypercholestérolémie	2245	544 (55,7%)	687 (54,2%)	NS
HTA	2245	439 (44,9%)	512 (40,4%)	0,030
Diabète de type 1 ou 2	2245	299 (30,6%)	292 (23%)	<0,0001
Tabagisme actif	2245	420 (43%)	557 (43,9%)	NS
Sevré		291 (29,8%)	324 (25,6%)	
TA systolique, mmHg	2141	115,8 ± 23,5	112,1 ± 20,4	0,035
TA diastolique, mmHg	2125	74,97 ± 13,1	75,53 ± 13,9	NS
Fréquence cardiaque, bpm	2143	72 ± 15	77 ± 19	<0,0001
Dyspnée : stade I (NYHA)	2245	47 (4,8%)	192 (15,1%)	<0,0001
stade II		644 (65,9%)	937 (73,9%)	
stade III		278 (28,5%)	138 (10,9%)	
stade IV		8 (0,8%)	1 (0,1%)	
Fibrillation atriale	2245	145 (14,8%)	126 (9,9%)	<0,0001
Bbloquant	2245	659 (67,5%)	1118 (88,2%)	<0,0001
IEC ou ARA II	2245	959 (98%)	1260 (99%)	0,007
ARM	2245	247 (25,3%)	368 (29%)	0,007
Diurétiques de l'anse	2245	791 (81%)	854 (67,4%)	<0,0001
Digoxine	2245	337 (34,5%)	174 (13,7%)	<0,0001
Amiodarone	2245	218 (22,3%)	168 (13,2%)	<0,0001
Antivitamine K	2245	405 (41,5%)	390 (30,8%)	<0,0001
Hypolipémiant Statine	2245	417 (42,7%)	689 (54,3%)	<0,0001
Fibrates	2245	42 (4,3%)	13 (1%)	
Aspirine	2245	480 (49%)	614 (48,4%)	NS

Tableau 7 (suite)

Biologie	n	Décédés	Vivants	P
Natrémie, mEq/l	2218	138,12 ± 3,56	139,58 ± 2,89	<0,0001
Créatinine, mg/l	2221	12,39 ± 5,56	11,30 ± 8,74	0,011
Cl cr ml/min (Cockroft)	2215	76,97 ± 32	96,34 ± 39,01	<0,0001
Urée, g/l	2217	0,61 ± 1,53	0,58 ± 4,02	NS
Uricémie, mg/l	1698	83,96 ± 25,89	72,86 ± 21,93	<0,0001
Glycémie, g/l	1966	1,09 ± 0,41	1,02 ± 0,31	0,015
Albuminémie, g/l	2076	40,03 ± 4,21	41,11 ± 3,86	<0,0001
Hémoglobine, g/dl	2183	13,35 ± 1,73	13,69 ± 1,54	NS
Leucocytes, 10 ⁹ /l	1253	6,96 ± 5,92	6,77 ± 2,23	NS
Taux de lymphocytes, %	1215	26,52 ± 9,34	30,73 ± 9,27	<0,0001
Cholestérol, g/l	2151	1,88 ± 0,55	1,81 ± 0,50	0,004
Triglycérides, g/l	2147	1,53 ± 1,03	1,54 ± 1,07	NS
HDL cholestérol, g/dl	1929	0,45 ± 0,17	0,45 ± 0,16	NS
LDL cholestérol, g/dl	1870	1,07 ± 0,44	1,04 ± 0,39	NS
HbA1C, %	1362	6,53 ± 1,47	6,21 ± 1,04	0,002
Calcémie, mEq/l	2068	92,92 ± 5,35	92,32 ± 5,35	NS
Phosphorémie, mEq/l	2081	35,51 ± 6,71	35,60 ± 7,22	NS

Neurohormones	n	Décédés	Vivants	P
BNP (Triage), pg/ml	624	247 [112-513]	68 [27-153]	<0,0001
BNP (Centaur), pg/ml	812	393 [137-788]	109 [43-262]	<0,0001
BNP (Shionoria), pg/ml	304	59 [19-137]	17 [6-38]	<0,0001
ANP, pmol/l	1038	33,6 [15,9-64,7]	12,1 [6,6-25,5]	<0,0001
ARP, ng/ml/h	1818	2,7 [0,8-6,4]	2,8 [0,9-8,4]	0,015
Aldostérone, pg/ml	1824	75 [36-169]	96 [49-195]	NS
Adrénaline, µg/l	1775	0,03 [0,01-0,05]	0,02 [0,01-0,04]	<0,0001
Noradrénaline, µg/l	1775	0,39 [0,28-0,59]	0,32 [0,22-0,45,]	<0,0001

ECG	n	Décédés	Vivants	P
PR, ms	1914	185,40 ± 39,31	174,90 ± 32,98	<0,0001
QRS, ms	2179	118,05 ± 34,65	114,82 ± 32,23	<0,0001
BBG	2245	227 (23,2%)	291 (22,9%)	NS

Epreuve d'effort métabolique	n	Décédés	Vivants	P
Durée de l'effort, s	2141	454,85 ± 197,75	593,27 ± 225,56	<0,0001
FC maximale, bpm	2141	120,6 ± 28,95	126,21 ± 26,51	<0,0001
TAS maximale, mmHg	2114	146,95 ± 37,19	154,39 ± 34,31	<0,0001
Pic de VO ₂ , ml/min/kg	2141	14,18 ± 4,84	18,47 ± 6,14	<0,0001
% pic de VO ₂ théorique	2140	56,33 ± 18,35	69,52 ± 19,86	<0,0001
Quotient respiratoire	2138	1,17 ± 0,14	1,20 ± 0,13	<0,0001
Pic VE/VCO ₂	1197	40,21 ± 10,03	34,80 ± 6,32	<0,0001
Pente VE/VCO ₂	1194	37,17 ± 11,43	31,64 ± 6,71	<0,0001

Scintigraphie cardiaque	N	Décédés	Vivants	P
FEVG, %	2165	34,02 ± 12,76	39,84 ± 12,68	<0,0001
FEVD, %	2074	38,68 ± 13,02	42,21 ± 10,75	<0,0001

Tableau 7 (suite)

échocardiographie	N	Décédés	Vivants	P
FE (Simpson), %	1707	33,94 ± 12,63	39,29 ± 12,60	<0,0001
FE visuelle, %	1802	32,81 ± 11,62	38,28 ± 11,69	<0,0001
DTDVG, mm	2190	63,77 ± 10,20	61,36 ± 9,08	<0,0001
VTDVG, ml/m2	1738	202,39 ± 96,73	170,99 ± 75,81	<0,0001
VTSVG, ml/m2	1706	139,64 ± 84,73	108,35 ± 64,83	<0,0001
Index de sphéricité	1581	1,47 ± 0,28	1,50 ± 0,29	0,019
VTI sous aortique, cm	1664	15,74 ± 5,79	17,31 ± 4,80	<0,0001
Diamètre OG, mm	2138	45,43 ± 8,64	42,94 ± 7,83	<0,0001
Surface OGcm2	1607	27,17 ± 9,05	24,20 ± 7,41	<0,0001
Pic de E, m/s	2064	0,80 ± 0,28	0,71 ± 0,26	<0,0001
Pic de A, m/s	1900	0,61 ± 0,28	0,63 ± 0,23	NS
Rapport E/A	2064	1,72 ± 1,49	1,36 ± 1,05	<0,0001
TDM, ms	1928	170,23 ± 72,57	199,93 ± 77,86	<0,0001
TRIV, ms	1489	94,05 ± 28,98	108,61 ± 31,65	<0,0001
Diamètre VD, mm	1939	31,14 ± 7,66	29,32 ± 6,49	<0,0001
Surface OD, cm2	1256	23,24 ± 8,61	19,01 ± 6,99	<0,0001
TAPSE, mm	384	19,5 ± 5,3	20,9 ± 5,5	0,02
PAPs, mmHg	1377	35,90 ± 15,93	27,60 ± 12,92	<0,0001

AUTEUR : HEBBAR Eléonore

Date de Soutenance : mardi 1 er juillet 2014

Titre de la Thèse :

Comparaison des facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique : impact de l'étiologie de la cardiopathie

Thèse - Médecine - Lille 2014

DES : Cardiologie et Maladies vasculaires

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, pronostic, étiologie

Résumé :

Contexte : La stratification pronostique des patients est un enjeu majeur de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. Actuellement, aucune étude n'a comparé l'impact des facteurs pronostiques selon l'étiologie de la cardiopathie. Notre objectif était d'étudier les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique chez des patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche chronique stable, et de comparer leur impact selon l'étiologie ischémique ou non ischémique de leur cardiopathie.

Méthode : Ont été inclus l'ensemble des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec une altération de la FEVG et/ou une dilatation du ventricule gauche, qui ont bénéficié d'un bilan pronostique entre janvier 1991 et décembre 2012 au CHRU de Lille. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique, biologique, morphologique et a bénéficié d'une épreuve d'effort métabolique. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation cardiaque ou assistance ventriculaire gauche.

Résultats : Sur les 2245 patients ayant bénéficié d'un bilan pronostique entre le 1 er janvier 1991 et le 31 décembre 2012, 1008 (45%) présentaient une insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 1213 une insuffisance cardiaque d'étiologie non ischémique (55%). L'étiologie ischémique était associée à un pronostic péjoratif en analyse univariée. L'âge, le stade NYHA de la dyspnée, le taux de BNP, le pourcentage du pic de V02, le traitement bêtabloquant et le traitement hypolipémiant sont des facteurs pronostiques indépendants de l'insuffisance cardiaque systolique communs aux étiologies ischémiques et non ischémiques. En cas d'étiologie ischémique, la FEVG, le taux de noradrénaline, et la fréquence cardiaque de repos sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité globale. En cas d'étiologie non ischémique, ceux sont la natrémie, la clairance de la créatinine et la prise d'antivitamine K qui sont des facteurs pronostiques spécifiques en analyse multivariée.

Conclusion : L'évaluation de l'étiologie est primordiale car certains facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique diffèrent selon l'étiologie ischémique ou non ischémique de la cardiopathie. La création d'un nouveau score de risque intégrant ces différences permettrait d'affiner encore la stratification pronostique des patients.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bouters

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Lacroix
Monsieur le Professeur Lamblin
Madame le Docteur Marquié**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur de Groot