



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

**Impact des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités
cliniques sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique stable**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2014 à 16h

Au Pôle Recherche

Par Caroline Le Goffic

JURY

Président :

Monsieur le Professeur BAUTERS

Assesseurs :

Madame le Professeur MOUNIER - VEHIER

Monsieur le Professeur LAMBLIN

Monsieur le Docteur MARECHAUX

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur DE GROOTE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ARA II	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARM	Antagoniste des récepteurs aux minéralo-corticoïdes
BBG	Bloc de branche gauche
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DTDVG	Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FRCV	Facteur de risque cardiovasculaire
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
NYHA	New York Heart Association
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
TA	Tension artérielle
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VG	Ventricule gauche
VTDVG	Volume télé-diastolique du ventricule gauche

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION	3
I. Diabète.....	5
II. Hypertension artérielle	7
III. Association diabète/hypertension artérielle	8
IV. Ethylisme chronique.....	8
V. Bronchopneumopathie chronique obstructive	10
MATERIELS ET METHODES	11
I. Population	11
A. Altération de la fonction systolique ventriculaire gauche	11
B. Insuffisance cardiaque chronique stable et traitement médical optimal	12
C. Altération de la fonction systolique ventriculaire gauche	14
II. Méthodes	15
A. Recueil des données	15
1. Données épidémiologiques	15
2. Données cliniques	17
3. Données paracliniques	17
a) Electrocardiogramme	17
b) Echocardiographie	17
c) Epreuve d'effort métabolique	18
B. Suivi des patients.....	18
C. Analyses statistiques	19
1. Analyse de survie.....	20
2. Analyse multivariée	20
RESULTATS	21
I. Etude des facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque systolique	21
A. Description de la population	21
B. Suivi.....	26
C. Facteurs prédictifs de mortalité	28
1. Analyse univariée.....	28
1. Analyse multivariée.....	41
DISCUSSION	43
CONCLUSION.....	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50

RESUME

Contexte: La stratification des patients est un enjeu majeur de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. Elle permet au praticien d'orienter vers la transplantation ou l'assistance les patients les plus sévères. L'objectif de notre travail est d'étudier l'impact pronostique de paramètres cliniques (facteurs de risque cardio-vasculaire et comorbidités) chez des patients stables porteurs d'une dysfonction systolique du ventricule gauche.

Méthode: Nous avons inclus rétrospectivement les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction et/ou dilatation ventriculaire gauche, bénéficiant d'un traitement médical optimal et hospitalisés pour bilan pronostique au CHRU de Lille entre janvier 1991 et décembre 2012. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique. Ils ont également bénéficié d'un électrocardiogramme, d'une échocardiographie et d'une épreuve d'effort métabolique. Les patients étaient classés selon l'étiologie de la cardiopathie. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation cardiaque urgente ou assistance ventriculaire gauche.

Résultats: Sur les 2264 patients ayant bénéficié d'un bilan pronostique entre 1991 et 2012, l'étiologie était ischémique chez 1012 patients (44,7%) et non ischémique chez 1230 patients (54,3%). On dénombrait 796 décès cardiovasculaires et 209 décès non cardiovasculaires. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité globale sont l'âge, la FEVG, le stade NYHA de la dyspnée, la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs ou d'une pathologie pulmonaire, l'étiologie ischémique, un rythme en fibrillation atriale et l'IMC. Ces facteurs sont prédictifs de mortalité globale et de mortalité cardio vasculaire.

Conclusion: En plus des paramètres de pronostic bien connus (âge, étiologie, NYHA, FEVG, fibrillation atriale), notre étude a mis en évidence deux puissants paramètres indépendants de pronostic, la présence d'une pathologie respiratoire et pour la première fois à notre connaissance dans cette population, la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir puis valider un score clinique simple qui nous permettrait une stratification rapide des patients en consultation.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque représente de nos jours un véritable problème de santé publique. ¹ Sa prévalence dans les pays développés atteint 1 à 2% de la population, et elle touche plus de 10% de la population des plus de 70 ans. ^{2,3,4} L'insuffisance cardiaque est la conséquence d'une anomalie de la fonction ou de la structure cardiaque entraînant un défaut d'apport en oxygène nécessaire au métabolisme des tissus.

L'insuffisance cardiaque se divise en deux entités : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée ou insuffisance cardiaque systolique et l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Nous parlons classiquement d'insuffisance cardiaque systolique lorsque la FEVG est inférieure à 50%. Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée, la défaillance est souvent liée à une anomalie structurelle tel un remodelage concentrique responsable d'une dysfonction diastolique. ³

Notre étude se concentrera sur l'insuffisance cardiaque systolique. Il est primordial de déterminer l'étiologie de la cardiopathie puisque certaines études ont prouvé qu'elle influence le pronostic et guide le praticien vers une prise en charge thérapeutique spécifique ou plus agressive. ^{5,6,7,8} L'étiologie la plus fréquente (2/3 des cas) d'insuffisance cardiaque systolique est la cardiopathie ischémique. Les autres étiologies sont les suivantes : les causes toxiques (exogénose chronique ou chimiothérapies cardiotoxiques), les dysfonctions valvulaires, les myocardites en particulier virales, les cardiopathies du péripartum, les conséquences d'une

hypertension artérielle (HTA), les formes génétiques ou familiales. Dans certains cas, la dysfonction ventriculaire gauche est dite primitive.

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque systolique est bien connue et a encore progressé ces dernières années. Après avoir instauré un traitement médical optimal toléré (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII), bêta bloquant, antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes (ARM), diurétiques de l'anse, ivabradine), il est recommandé, en cas de FEVG \leq 35%, de proposer l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI), associé, en présence d'un bloc de branche (BBG) complet large, à une resynchronisation ventriculaire. Chez les patients les plus sévères se pose la question d'une orientation vers la transplantation cardiaque ou l'assistance ventriculaire gauche transitoire ou définitive.³

Malgré les importants progrès réalisés en matière de prise en charge, la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque systolique reste importante.^{9,10} Améliorer l'évaluation pronostique de l'insuffisant cardiaque est primordial afin de repérer les patients les plus sévères pour les orienter à temps vers la transplantation ou l'assistance ventriculaire. Nombreux sont les facteurs influençant le pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique. Parmi les paramètres cliniques, le diabète, l'hypertension artérielle, l'éthylisme chronique, le tabagisme et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de ces facteurs sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque chronique stable.

.I. Diabète

La prévalence du diabète dans le monde atteignait 360 millions d'individus en 2011 dont 95% de diabète de type 2. Elle pourrait atteindre 552 millions d'ici 2030. ¹¹ Plusieurs grandes études ont montré que 15 à 25% des patients insuffisants cardiaques étaient diabétiques contre 4 à 6% dans la population générale. Plus de la moitié de la mortalité, et une grande partie de la morbidité, chez les patients diabétiques sont liées aux complications cardio-vasculaires. ¹²⁻¹⁵ Dans la majorité des cas, il s'agit d'une coronaropathie, mais il semble que le diabète soit également fortement lié à l'insuffisance cardiaque. En effet, l'insuffisance cardiaque est connue pour favoriser l'insulinorésistance. ¹⁶⁻¹⁸ L'étude SOLVD a montré que le diabète était un facteur pronostic puissant chez les patients insuffisants cardiaques. ¹⁴ Cependant, l'impact du diabète semble dépendre de l'étiologie de la cardiopathie et influence surtout le pronostic dans la cardiopathie ischémique. ^{16,17}

Le diabète est défini comme une élévation de la glycémie. Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un test diagnostique couramment utilisé. ^{19,20} Sa sensibilité est mauvaise lorsque son taux est < à 6.5% et les glycémies à jeun et post prandiale restent les tests diagnostiques de référence. ²¹ Les complications macro angiopathiques (coronaropathie, artérite) apparaissent à un stade plus précoce que la rétinopathie, c'est pour cette raison qu'il est primordial de dépister l'anomalie glycémique au stade d'intolérance au glucose.

L'étude DECODE a analysé plusieurs cohortes européennes. Les mortalités toutes causes et cardiovasculaire étaient augmentées chez les patients atteints de diabète (glycémie à jeun > 1.26g/l) et d'intolérance au glucose mise en évidence par

le test d'hyperglycémie orale provoquée (glycémie > 1.4g/l 2h après la dose de charge), mais pas chez ceux porteurs d'une hyperglycémie à jeun modérée (glycémie à jeun entre 1.1g/l et 1.26g/l).²²⁻²⁴

L'histoire naturelle du diabète commence par une longue période d'insulinorésistance, entraînant une production augmentée de glucose intra hépatique aboutissant à des glycémies à jeun et post prandiales élevées. C'est souvent à ce moment que le diabète est diagnostiqué. Cependant, les complications macrovasculaires surviennent plus précocement, dès la phase d'insulinorequérance.

Le développement des maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant d'insulinorequérance est caractérisé par une dysfonction endothéliale précoce entraînant stress oxydatif et inflammation vasculaire. Cette dysfonction endothéliale favorise le recrutement des monocytes et la formation de cellules spumeuses. Parallèlement, on observe un déséquilibre en faveur des dyslipidémies athérogènes (hyper LDLémie, hyper triglycéridémie et hypo HDLémie) et un état pro thrombogène (augmentation des facteurs VII et XII, du fibrinogène, et hyper réactivité plaquettaire). Ces phénomènes concourent à la formation de plaques d'athérome, qui sont à risque de rupture et de formation de thrombus.

La cardiomyopathie diabétique caractérise une dysfonction VG en l'absence de coronaropathie ou d'hypertension artérielle. L'insulinorésistance altère la contractilité myocardique via la perturbation de l'homéostasie calcique du myocyte. L'hyperglycémie participe également à la dysfonction contractile par l'accumulation des radicaux libres, affectant la circulation coronaire, et provoquant hypertrophie et fibrose.²⁵

.II. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est définie comme une tension artérielle (TA) > 140/90mmhg. La prévalence de l'HTA atteindrait 30 à 45% de la population générale en Europe, avec une prévalence accrue chez les personnes âgées.^{26,27}

L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) entrant en compte dans le développement d'une insuffisance cardiaque.²⁸ Il a été démontré que la prévenir était bénéfique même chez les plus âgés.²⁹ Dans l'étude Framingham, l'HTA est un des paramètres favorisant le développement de l'insuffisance cardiaque.^{30,31} Par ailleurs, l'hypertension artérielle est un des principaux facteurs pourvoyeurs de coronaropathie. Dans l'étude INTERHEART, étudiant les effets des FRCV modifiables sur la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM), il semblerait que 25% des évènements pourraient être attribués à l'HTA.³² Pour toute réduction de 10 mmHg de la tension artérielle systolique, l'incidence de l'insuffisance cardiaque diminue de 26%.³³

L'HTA disparaît classiquement lorsque la dysfonction ventriculaire gauche s'installe. Dans la plupart des études thérapeutiques, les patients hypertendus porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche sont exclus puisqu'il est admis qu'ils doivent bénéficier d'un traitement optimal associant bêta bloquant, IEC ou ARA II et ARM. Par la suite, les études montrent qu'une pression artérielle systolique élevée est de meilleur pronostic dans l'insuffisance cardiaque systolique.³⁴

.III. Association diabète – hypertension artérielle

La prévalence de l'hypertension artérielle est plus élevée chez les patients diabétique de type 1 et plus de 60% de patients diabétiques de type 2 sont porteurs d'une hypertension artérielle.³⁵ Chez les patients diabétiques, l'hypertension artérielle est souvent masquée et la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) se révèle très utile.

L'hyper-insulinémie provoquerait une augmentation de la résorption rénale de sodium, une augmentation du tonus sympathique, et une activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).³⁶ Le diabète de type 2 multiplie le risque cardiovasculaire par 2 chez les hommes et par 3 chez les femmes, l'hypertension artérielle multiplie par 4 le risque cardiovasculaire des patients diabétiques.^{37,38}

Il semblerait donc logique que l'association de ces deux puissants facteurs de risque aggrave le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée dans la littérature n'a mis en évidence cette hypothèse. L'un des buts de notre travail est donc d'étudier l'impact pronostic de ce facteur combiné.

IV. Ethylisme chronique

L'alcool est connu comme étant une substance cardiotoxique depuis plus d'un siècle.^{39, 40} Il entraîne une cardiomyopathie dilatée dite alcoolique représentant 31 à 36% des CMD non ischémiques dans les pays occidentaux et touchant d'avantage les hommes. En l'absence d'une abstinence complète, la mortalité à 4 ans approche 50%.⁴¹ D'après différentes études, il semblerait qu'une consommation quotidienne supérieure à 90g durant plus de 5 ans représenterait le seuil toxique.⁴²⁻⁴⁴ A contrario,

une consommation alcoolique légère à modérée, en particulier de vin, aurait un pouvoir protecteur sur la survenue d'une insuffisance cardiaque.^{45,46} Les recherches sont encore en cours mais il semblerait que la consommation de vin diminuerait l'activité de l'angiotensine II, l'oxydation des LDL, l'agrégabilité plaquettaire et par ces mécanismes, réduirait le développement de l'athérome.^{47,48}

La cardiomyopathie alcoolique se révèle par une dilatation des volumes ventriculaires gauches avec amincissement des parois et altération de la FEVG. Les mécanismes physiopathologiques responsables sont nombreux : apoptose cellulaire, dysfonction cellulaire (toxicité sur le sarcolemme, le réticulum sarcoplasmique et la mitochondrie), inotropisme négatif, perturbation de l'homéostasie calcique du myocyte, activation du système nerveux sympathique et du système rénine angiotensine, stress oxydatif. Souvent une malnutrition associée avec carence en folates ou une consommation de nicotine concomitante peut aggraver la dysfonction contractile.⁴⁰ il existerait également une susceptibilité génétique dans le degré de sensibilité du myocarde aux effets de l'alcool.⁴⁰

En cas d'abstinence, le pronostic de la cardiomyopathie alcoolique est meilleur que celui des autres cardiopathies. Ces patients doivent bénéficier du même traitement pharmacologique de l'insuffisance cardiaque selon les recommandations de l'ESC 2012.³

.V. Bronchopneumopathie chronique obstructive

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par une inflammation systémique permanente pouvant contribuer à la progression de l'athérosclérose et à la survenue d'évènements cardiovasculaires.⁵⁷ Un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) abaissé est connu comme étant un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardiovasculaire.^{49,50,51} De même, une élévation des marqueurs de l'inflammation comme la protéine C-réactive et les cytokines pro inflammatoires est régulièrement observée chez les patients insuffisants cardiaques et l'inflammation est également considérée comme un facteur pronostic indépendant.⁵² Dans l'étude Val-HeFT, la BPCO est fortement associée à une augmentation des décès (HR 2.50 [1.58-3.96], $P<0.0001$) et hospitalisations (HR 1.71 [1.43–2.06], $P<0.0001$) non cardiovasculaires. Cependant, aucune étude n'a montré que la BPCO était un facteur indépendant augmentant la morbi-mortalité cardiovasculaire.⁵³ Par ailleurs, les surinfections bronchiques sont associées à des décompensations cardiaques dans 10 à 16% des cas,⁵⁴ ce qui prolonge les durées et coûts de prise en charge.⁵⁵ Enfin, la présence d'une BPCO freine l'optimisation thérapeutique du patient insuffisant cardiaque. En effet, les bêta bloquants, qui constituent la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique, sont contre indiqués de manière relative dans la BPCO et souvent mal tolérés sur le plan respiratoire, aggravant un bronchospasme.⁵⁶

MATERIELS ET METHODES

.I. Population

Nous avons inclus de manière rétrospective les patients insuffisants cardiaques adressés dans notre centre entre 1991 et 2012 pour la réalisation d'un bilan pronostique. L'effectif de la cohorte est donc exclusivement issu de la base de données du service de cardiologie de l'hôpital cardiologique du CHRU de Lille (anciennement service de cardiologie C). Les patients étaient inclus selon les critères suivants.

A. Altération de la fonction systolique ventriculaire gauche

Ont été inclus les patients porteur d'une dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) 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 FEVG, nous nous sommes basés sur la valeur de l'échographie en cas de bonne échogénéicité du patient. Dans le cas contraire, nous avons retenu la valeur de l'angioscintigraphie.

B. Insuffisance cardiaque chronique stable et traitement médical optimal

Le patient devait consulter en ambulatoire et ne devait pas avoir présenté de décompensation cardiaque depuis au moins deux mois, d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire depuis au moins trois mois, de chirurgie valvulaire ou de pontage aorto-coronaire datant de moins de six mois, de resynchronisation de moins de six mois. Le patient devait bénéficier au moment de l'inclusion d'un traitement médical optimal ou maximal toléré 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 bêtabloquants devaient être prescrits à doses maximales tolérées depuis au moins 3 mois. Les traitements devaient être prescrits à la posologie maximale recommandée ou tolérée selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) en 2012. ³

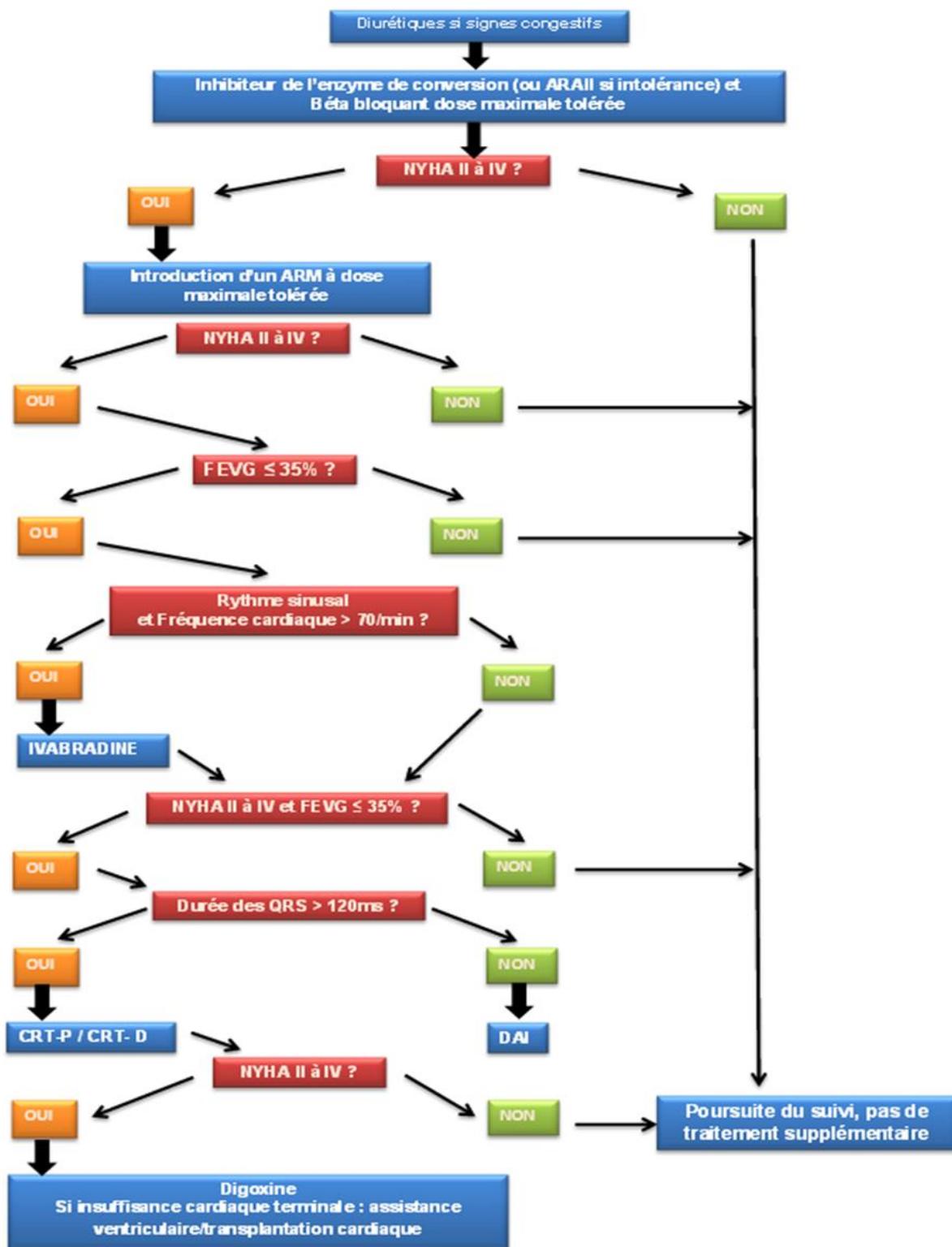


Figure 1: Options thérapeutiques pour les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique symptomatique. CRT-P: resynchronisation avec pace maker, CRT-D: resynchronisation avec défibrillateur.³

C. Etiologie de la cardiopathie

Les patients étaient classés selon l'étiologie de la cardiopathie : cardiopathie ischémique, cardiopathie non ischémique, cardiopathie d'étiologie indéterminée.

La cardiopathie était étiquetée ischémique si le patient avait un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou de revascularisation coronaire par angioplastie ou pontage aorto-coronaire et/ou s'il était porteur d'une lésion coronaire significative à la coronarographie (supérieure à 50% sur au moins une des trois artères coronaires principales).

En l'absence de ces éléments, la cardiopathie était dite non ischémique. Cette catégorie comprenait les étiologies suivantes : cardiopathies toxiques post anthracyclines ou secondaires à un éthylysme chronique, cardiopathies du péri partum, cardiopathies valvulaires, cardiopathies post hypertensives, cardiopathies post-myocardite, non compaction du ventricule gauche, cardiomyopathies dilatées primitives ou familiales.

Dans certains cas, la coronarographie n'était pas réalisée ou refusée par le patient, la cardiopathie était donc considérée comme d'origine indéterminée à l'exception des patients de moins de 30 ans sans facteur de risque cardio vasculaire, qui étaient classés comme non ischémiques.

La cardiopathie était considérée d'origine éthylique en cas de poursuite d'une intoxication éthylique importante (> 50 g/j) ou en cas d'amélioration de la FEVG après arrêt d'une intoxication éthylique importante (> 50 g/j) en l'absence d'une autre étiologie. La cardiopathie était considérée comme post hypertensive en cas

d'antécédent d'hypertension artérielle importante négligée ou en présence d'une tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg malgré le traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque systolique et/ou la nécessité d'associer un traitement antihypertenseur.

Certains patients présentaient plusieurs étiologies. Dans ces cas, l'étiologie la plus importante était considérée comme principale.

.II. Méthodes

A. Recueil des données

Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur l'évaluation clinique et fonctionnelle. Nous avons recueilli les données de manière rétrospective dans les dossiers patients de juillet 2013 à mai 2014.

1. Données épidémiologiques

Lors du bilan pronostique, un interrogatoire précis avait recensé les données épidémiologiques suivantes :

- Les antécédents médico chirurgicaux, cardiologiques et respiratoires du patient. La présence d'une pathologie pulmonaire significative (BPCO, emphysème, silicose, asthme...) était systématiquement recherchée et définie par la présence d'une symptomatologie respiratoire associée à un trouble ventilatoire obstructif aux épreuves fonctionnelles respiratoires (Volume expiratoire maximum seconde/capacité vitale < 70%) ou la prise d'un traitement bronchodilatateur. Le syndrome d'apnée du sommeil n'était pas considéré comme une pathologie respiratoire.

- L'étiologie de la cardiopathie du patient : ischémique, non ischémique et ses différents sous type, ou d'étiologie indéterminée.

- La durée de l'insuffisance cardiaque systolique avant l'inclusion dans l'étude était définie par la durée entre la mise en évidence d'une dysfonction systolique ($FEVG \leq 45\%$) et/ou la date des premiers symptômes d'insuffisance cardiaque.

- Les facteurs de risque cardiovasculaire et plus particulièrement une histoire naturelle de diabète ou d'hypertension artérielle. Le patient était considéré comme diabétique si son traitement comportait des antidiabétiques oraux ou une insulinothérapie, si une glycémie à jeun $> 1.26\text{g/l}$ avait déjà été observée à deux reprises. L'hypertension artérielle était définie comme une tension artérielle de repos supérieure à 140/90mmhg à deux reprises également au cours de l'histoire de patient. Le tabagisme était considéré comme sevré après 5 années de sevrage.

- Les habitudes de vie et en particulier la présence d'un éthylysme chronique défini comme une consommation d'alcool quotidienne supérieure à 20g chez la femme et 30g chez l'homme. La consommation était considérée comme faible si elle était $\leq 20\text{-}30\text{g}$, modérée entre 20-30 g/j et 50 g/j et importante au-delà de 50 g/j. Un patient était considéré comme un ex consommateur en cas d'arrêt total de toute consommation depuis au moins un an.

- Le traitement de l'insuffisance cardiaque du patient classé selon les molécules et leur posologie.

- La classification NYHA (New York Heart Association) qui permet une évaluation fonctionnelle du patient. Elle est souvent très peu corrélée à la sévérité de l'altération de la FEVG mais fortement liée à la morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque. Un changement de classe NYHA marque souvent un tournant dans l'évolution de la maladie et devrait s'accompagner d'un suivi médical plus rapproché et d'un traitement plus agressif.

Classe NYHA I :	Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.
Classe NYHA II :	Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée.
Classe NYHA III :	Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.
Classe NYHA IV :	Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort.

Tableau 1: Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque

2. Données cliniques

Nous avons relevé la fréquence cardiaque et la tension artérielle prises au repos le deuxième matin d'hospitalisation dans le but d'éviter une surestimation des valeurs liée au stress de l'arrivée. Les stigmates d'insuffisance cardiaque droite ou gauche étaient également pris en compte.

3. Données paracliniques

a) Electrocardiogramme

Un ECG était réalisé avec mesure de la fréquence cardiaque, étude du rythme, mesure de l'espace PR, de la largeur du QRS. La présence d'un BBG était relevée.

b) Echocardiographie

Chaque patient a bénéficié d'une analyse échocardiographique effectuée par un des cardiologues référents en insuffisance cardiaque du service. Nous avons

particulièrement recueilli les mesures du ventricule gauche en diamètres et volumes, la fraction d'éjection, estimée selon la méthode de Simpson et visuellement, la taille de l'oreillette gauche estimée en diamètre, en surface et en volume.

c) 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.

Les pressions artérielles 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_{O_2} , de V_{CO_2} et le pourcentage du pic de V_{O_2} théorique selon l'équation de Wassermann ont été relevés. Le pouls d' O_2 , le quotient respiratoire (V_{CO_2}/V_{O_2}), le pic de VE/V_{CO_2} et la mesure de la pente de VE/V_{CO_2} ont été mesurés.

B. Suivi des patients

Nous avons effectué le suivi des patients de janvier à juillet 2014 en appelant directement le patient ou sa famille ou en s'informant de son état clinique lors d'une consultation récente chez son médecin traitant ou son cardiologue.

L'objectif était de savoir si le patient était toujours en vie ou décédé et, le cas échéant, de récupérer la cause du décès. Si le décès était d'origine cardiovasculaire, nous précisions s'il s'agissait d'une mort subite ou d'une insuffisance cardiaque

terminale. Les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque ou d'une assistance ventriculaire étaient également répertoriés.

Quand le patient était perdu de vue de longue date par tous les praticiens, la mairie de naissance était contactée à la recherche d'un certificat de décès. Dans ce dernier cas, la cause du décès demeurait inconnue.

Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation cardiaque urgente 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 Khi 2 ou un test de Fisher. Les pourcentages présentés dans les Tableaux sont des pourcentages calculés par lignes. Pour la comparaison des décès selon les étiologies non ischémiques, un test de comparaison de proportion a été utilisé. Des

tests d'interaction ont également été réalisés entre certaines variables (en particulier étiologie ischémique ou non, HTA et diabète).

Le seuil de significativité bilatéral est fixé à $p < 0,05$.

1. Analyse de survie

L'ensemble des paramètres a été étudié en analyse univariée de Cox pour tester leur association avec la mortalité totale. Les courbes de survie ont été réalisées 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. L'analyse de Cox a été réalisée selon une procédure globale ou pas à pas ascendante (entrée dans le modèle pour un $p < 0.05$, sortie pour un $p > 0.1$). Toutes les analyses multivariées ont été ajustées à la FEVG, la classification NYHA et la durée de l'insuffisance cardiaque systolique au moment de l'inclusion.

Pour chaque facteur significatif, le risque relatif et son intervalle de confiance à 95% a été calculé. Plusieurs analyses multivariées ont été réalisées en entrant dans le modèle les variables quantitatives soit de manière continue soit qualitativement en utilisant des valeurs seuils. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 15.0.

RESULTATS

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

A. Description de la population

Sur les 2264 patients ayant bénéficié d'un bilan pronostique entre le 1er janvier 1991 et le 31 décembre 2012, 1012 (44,7%) présentaient une insuffisance cardiaque d'origine ischémique, 1230 (54,3%) présentaient une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique. L'étiologie de la cardiopathie restait indéterminée chez 22 patients (1%) n'ayant pas bénéficié de coronarographie.

Six cent quatre-vingt-dix-sept patients (soit 30,8%) avaient présenté au moins un infarctus du myocarde, 198 patients (8,7%) avaient subi un pontage aorto coronarien et 69 patients (3%) avaient bénéficié d'un remplacement valvulaire ; 154 patients (6,8%) étaient porteurs d'un pace maker à l'inclusion, 615 patients (27,2%), d'un DAI.

Dans le groupe non ischémique, 766 patients (33,8%) présentaient une cardiomyopathie primitive, 177 patients (7,8%) une cardiomyopathie familiale, 60 patients (2,7%) une cardiopathie post hypertensive, 67 patients (3%) une cardiopathie valvulaire, 72 patients (3,2%) une cardiomyopathie alcoolique. D'autres étiologies étaient plus rares, comme les myocardites (0,5%), les cardiopathies

restrictives (0,4%), les cardiopathies congénitales (0,4%), la non compaction du ventricule gauche (0,7%), les cardiomyopathies hypertrophiques dilatées avec dysfonction systolique du ventricule gauche (0,3%), les cardiopathies du péri partum (0,6%), et les dysplasies arythmogènes du ventricule droit avec dysfonction systolique du ventricule gauche (0,4%). Chez 348 patients, 2 étiologies intriquées étaient retrouvées et 3 étiologies s'associaient chez 15 patients.

La population totale comprenait 1791 hommes (79,1%) et 473 femmes (20,9%). L'âge moyen était de 55 ans.

La majorité des patients décrivait une dyspnée stade 2 de la NYHA (1578 soit 69,7%), 20,7% se plaignaient d'une dyspnée stade 3 ou 4 de la NYHA.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, 985 patients (43,5%) avaient un antécédent d'HTA, 597 (26,4%) étaient porteurs d'un diabète de type 1 (32 patients) ou 2, 1238 (54,7%) d'une dyslipidémie, 363 patients (16%) associaient une hypertension artérielle et un diabète. l'IMC moyen était de 27kg/m². Mille soixante patients (46,8%) présentaient un tabagisme actif et 610, un tabagisme sevré (26,9%). Sept cent trois patients (31,1%) rapportaient une hérédité cardiovasculaire.

Concernant les comorbidités, 400 patients (17,7%) présentaient un antécédent respiratoire (asthme, BPCO, emphysème, silicose), 270 (12%), une artérite oblitérante des membres inférieurs dont 9,4% un stade 1 ou 2a. Enfin, 1144 patients (50,5%) avaient une consommation d'alcool quotidienne dont 674 (29,8%) à des doses supérieures à celles recommandées (> 20g/jour pour les femmes, et >30g/jour pour les hommes).

La majorité de la population bénéficiait d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque systolique au moment de l'inclusion. Ainsi, 66% des patients prenaient un traitement bêta bloquant (mais 81% après 1998), 94,8% un traitement par IEC ou ARAII, 31,6% un traitement par ARM. L'IEC le plus prescrit était le ramipril

suivi du périndopril, le bêta bloquant le plus prescrit était de loin le bisoprolol. L'ajout d'un traitement par diurétiques était observé chez 72,7% des patients. Par ailleurs, 24,2% des patients bénéficiaient d'un traitement par digoxine, et 17,8% d'un traitement par amiodarone. Un traitement par anti vitamine K était prescrit dans 34% des cas, et par dérivés nitrés dans 22,8% des cas. Mille deux cent quarante patients prenaient un traitement hypolipémiant, dont 1028 (45%) des statines, 544 patients recevaient un traitement par antidiabétiques dont 152 patients, une insulinothérapie.

L'électrocardiogramme révélait une fibrillation auriculaire chez 257 patients (11,2%), un BBG complet large dans 17,4% des cas (QRS \geq 140 ms).

La FEVG moyenne était de 35,3%, la surface moyenne de l'OG de 25 cm², le VTDVG moyen de 183 ml. Le pic de VO₂ moyen était 16,7ml/min/Kg.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et paracliniques de la population issues du bilan pronostique sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de la population générale, des patients décédés et des patients vivants.

	Population générale	Décédés	Vivants	P
N	2264	1005 (44,4%)	1259 (55,6%)	
Sexe masculin	1791 (79,1%)	838 (83%)	953 (76%)	<0,0001
Sexe féminin	473 (20,9%)	167 (17%)	306 (24%)	
Age, années	55 \pm 12,4	59 \pm 11,8	52 \pm 12	<0,0001
Fréquence cardiaque, bpm	74 \pm 18	78 \pm 18	71 \pm 16	<0,0001
TA systolique, mmHg	117 \pm 19	119 \pm 21	116 \pm 18	<0,001
TA diastolique, mmHg	70 \pm 12	70 \pm 12	70 \pm 12	0,38
Poids, Kg	78,8 \pm 17,3	77 \pm 15,7	80 \pm 17,9	<0,0001
Taille, cm	170 \pm 8,6	170 \pm 8,2	171 \pm 8,9	0,058
IMC	27 \pm 5,3	26,6 \pm 4,8	27,4 \pm 5,5	<0,0001

	Population générale	Décédés	Vivants	P
Classification NYHA				
NYHA 1	210 (9,3%)	43 (20,5%)	167 (79,5%)	<0,0001
NYHA 2	1578 (69,7%)	654 (41,4%)	924 (58,6%)	
NYHA 3	460 (20,3%)	296 (64,3%)	164 (35,7%)	
NYHA 4	10 (0,4%)	9 (90%)	1 (10%)	
FRCV				
Tabagisme actif	1060 (46,8%)	467 (44,1%)	593 (55,9%)	<0,0001
Tabagisme sévère	610 (26,9%)	308 (50,5%)	302 (49,5%)	
Pas de tabagisme	594 (26,2%)	230 (38,7%)	364 (61,3%)	
HTA	985 (43,5%)	470 (47,7%)	515 (52,3%)	0,005
Diabète type 1 ou 2	597 (26,4 %)	306 (51,3%)	291 (48,7%)	<0,0001
Association HTA/diabète	363 (16%)	194 (53,4%)	169 (46,6%)	0,002
Dyslipidémie	1238 (54,7%)	560 (45,2%)	678 (54,8%)	0,375
Hérédité cardiovasculaire	703 (31,1%)	299 (42,5%)	404 (57,5%)	0,475
Traitements				
Anti SRA IEC	1993 (88%)	907 (45,5%)	1186 (54,5%)	0,004
ARA II	203 (8,9%)	69 (34%)	134 (66%)	0,002
IEC et ARA II	25 (1,1%)	12 (48%)	13 (52%)	0,934
Béta bloquant	1492 (65,9%)	511 (34,2%)	981 (65,8%)	<0,0001
Diurétiques	1645 (72,7%)	800 (48,6%)	845 (51,4%)	<0,0001
ARM	715 (31,6%)	257 (35,9%)	458 (64,1%)	<0,0001
Spironolactone	576 (25,4%)	235 (40,8%)	341 (59,2%)	0,04
Eplérénone	140 (6,2%)	23 (16,4%)	117 (83,6%)	<0,0001
Digoxine	549 (24,2%)	363 (66,1%)	186 (33,9%)	<0,0001
AVK	769 (34%)	384 (49,9%)	385 (50,1%)	<0,0001
Aspirine	1126 (49,7)	513 (45,6%)	613 (54,4%)	0,265
Clopidogrel	316 (14%)	112 (35,4%)	204 (64,6%)	0,001
Dérivés nitrés	516 (22,8%)	336 (65,1%)	180 (34,9%)	<0,0001
Amiodarone	404 (17,8%)	233 (57,7%)	171 (42,3%)	<0,0001
Ivabradine	39 (1,7%)	6 (15,4%)	33 (84,6%)	< 0,0001
Statine	1028 (45,4%)	388 (37,7%)	640 (62,3%)	< 0,0001
Fibrates	65 (2,9%)	51 (78,5%)	14 (21,5%)	< 0,0001
Ezetimibe	47 (2,1%)	7 (14,9%)	40 (85,1%)	< 0,0001
Nombre d'hypolipémiants				<0,0001
1	987 (43,6%)	382 (38,7%)	605 (61,3%)	
2	64 (2,8%)	51 (79,7%)	13 (20,3%)	
Insuline	152 (6,7%)	75 (49,3%)	77 (50,7%)	0,20
Sulfamides	142 (6,3%)	84 (59,2%)	58 (40,8%)	< 0,0001
Biguanides	92 (4,1%)	45 (48,9%)	47 (51,1%)	0,37
Repaglinide	52 (2,3%)	11 (21,2%)	41 (78,8%)	0,001
Nombre d'AD				0,036
1	288 (12,7%)	147 (51%)	141 (49%)	
2	86 (3,8%)	44 (51,2%)	42 (48,8%)	
3	16 (0,7%)	4 (25%)	12 (75%)	
4	2 (0,1%)	1 (50%)	1 (50%)	
Comorbidités				
ATCD respiratoires	400 (17,7%)	235 (58,8%)	165 (41,2%)	<0,0001
AOMI				<0,0001
Stade 1	88 (3,9%)	56 (63,6%)	32 (36,4%)	
Stade 2a	123 (5,4%)	83 (67,5%)	40 (32,5%)	
Stade 2b	50 (2,2%)	37 (74%)	13 (26%)	

	Population générale	Décédés	Vivants	P
Stade 3	7 (0,3%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Stade 4	2 (0,1%)	1 (50%)	1 (50%)	
Alcoolisme actif	1144 (50,5%)	486 (42,4%)	659 (57,6%)	<0,0001
Alcoolisme sévère	230 (10,2%)	103 (44,8%)	127 (55,2%)	
Quantité d'alcool/j				< 0,0001
modérée	831 (37,3%)	329 (33,7%)	502 (40,1%)	
moyenne	314 (14,1%)	155 (15,9%)	159 (12,7%)	
importante	129 (5,8%)	76 (7,8%)	53 (4,2%)	
Evènements				
IDM	697 (30,8%)	346 (49,6%)	351 (50,4%)	0,001
Nombre IDM				0,001
1	494 (21,8%)	212 (42,9%)	282 (57,1%)	
2	123 (5,4%)	72 (58,5%)	51 (41,5%)	
3	19 (0,8%)	14 (73,7%)	5 (26,3%)	
Remplacement valvulaire	69 (3%)	34 (49,3%)	35 (50,7%)	0,52
Patients pontés	198 (8,7%)	102 (51,5%)	96 (48,5%)	0,21
Nombre pontages				
1	44 (1,9%)	27 (61,4%)	17 (38,6%)	
2	105 (4,6%)	47 (44,8%)	58 (55,2%)	
3	39 (1,7%)	23 (59%)	16 (41%)	
4	10 (0,4%)	5 (50%)	5 (50%)	
PM à l'inclusion	154 (6,8%)	66 (42,9%)	88 (57,1%)	0,69
PM durant le suivi	306 (13,5%)	134 (43,8%)	172 (56,2%)	0,82 NS
DAI à l'inclusion	615 (27,2%)	194 (31,5%)	421 (68,5%)	<0,0001
DAI durant le suivi	619 (27,3%)	197 (31,8%)	422 (68,2%)	<0,0001
ATCD de TV	184 (8,1%)	90 (48,9%)	94 (51,1%)	0,43
ATCD de FA	634 (28%)	327 (51,6%)	307 (48,4%)	<0,0001
Etiologies cardiopathie				
Ischémique	1012 (44,7%)	530 (52,4%)	482 (47,6%)	<0,0001
Non ischémique	1230 (54,3%)	462 (37,6%)	768 (62,4%)	
Indéterminée	22 (1%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)	
CMD alcoolique	72 (3,2%)	24 (33,3%)	48 (6,7%)	0,07
Anthracyclines	39 (1,7%)	14 (35,9%)	25 (64,1%)	0,35
CMD primitive	766 (33,8%)	313 (40,9%)	453 (59,1%)	0,01
CMD familiale	177 (7,8%)	46 (26%)	131 (74%)	<0,0001
Post hypertensive	60 (2,7%)	28 (46,7%)	32 (53,3%)	0,81
Valvulaire	67 (3%)	30 (44,8%)	37 (55,2%)	0,99
Nombre d'étiologies				
1	1901 (84%)	833 (43,8%)	1068 (56,2%)	0,46
2	348 (15,4%)	165 (47,4%)	183 (52,6%)	
3	15 (0,7%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
Electrocardiogramme				
Rythme sinusal	2007 (88,6%)	863 (43%)	1144 (57%)	<0,0001
Fibrillation auriculaire	257 (11,4%)	142 (55,3%)	115 (44,7%)	<0,0001
PR, ms	177±35	182 ± 37	174 ± 32	<0,0001
QRS, ms	115±33	116 ± 34	114 ±32	0,196
BBG	395 (17,4%)	165 (41,8%)	230 (58,2%)	0,007
Echocardiographie				
FEVG Simpson, %	36,5 ± 12,9	34,3 ± 12,4	37,6 ±12,7	<0,0001

	Population générale	Décédés	Vivants	P
FEVG visuelle, %	35,6 ± 11,8	33,6 ± 11,9	36,6 ± 11,7	<0,0001
Diamètre OG, mm	44 ± 8	45 ± 8	43 ± 8	<0,0001
Surface OG, cm ²	25,2 ± 7,7	27,1 ± 8,1	24,4 ± 7,3	<0,0001
VTDVG, ml	183 ± 83	194 ± 88	177 ± 80	<0,0001
VTSVG, ml	121 ± 72	132 ± 76	115 ± 68	<0,0001
DTDVG, mm	62,8 ± 9,6	64,2 ± 9,8	61,8 ± 9,3	<0,0001
Epreuve d'effort métabolique				
FC de repos, bpm	78 ± 19	82 ± 20	75 ± 18	<0,0001
FC maximale, bpm	130 ± 28	127 ± 29	137 ± 27	<0,0001
TAS repos, mmHg	115 ± 22	117 ± 23	113 ± 21	<0,0001
TAD repos, mmHg	76 ± 14	76 ± 13	76 ± 14	0,274
TAS maximale, mmHg	152 ± 35	148 ± 36	155 ± 34	<0,0001
TAD maximale, mmHg	84 ± 25	82 ± 16	85 ± 30	0,017
Pic de VO ₂ , ml/min/Kg	16,7 ± 6	14,4 ± 4,8	18,6 ± 6,3	<0,0001
% pic de VO ₂ théorique	63,5 ± 20,1	56,4 ± 18	68,8 ± 20	<0,0001
Quotient respiratoire	1,19 ± 0,13	1,17 ± 0,14	1,20 ± 0,13	<0,0001
Pic VE/VCO ₂	36,4 ± 8,1	41 ± 10,4	34,9 ± 6,5	<0,0001
Pente VE/VCO ₂	33,2 ± 8,6	37,9 ± 11,5	31,7 ± 6,9	<0,0001

B. Suivi

Au terme d'un suivi de 5,12 ans [2,45 – 9,18], 1005 patients étaient décédés (suivi médian 3,96 [1,5 -7,61]), alors que 1259 étaient toujours vivants (suivi médian 5,93 [3,31 -10,24]), et 28 (1,2%) étaient perdus de vue (suivi médian 6,54 [4,19 - 9,35], durée minimale de suivi 1,16 ans) (Figure 2). Tous les patients vivants ont été suivis pendant au moins un an. La durée moyenne de l'insuffisance cardiaque avant inclusion était de 1,16 an [0,5 – 5,31]. La mortalité à 1 an est de 8,1%, à 2 ans de 13,9%, à 5 ans de 28,8% et à 10 ans de 48,8%.

A l'inclusion, notre cohorte comprenait 2264 patients. Au cours du suivi, il persistait 965 patients à 5 ans, 394 à 10 ans, 117 à 15 ans, et 11 à 20 ans.

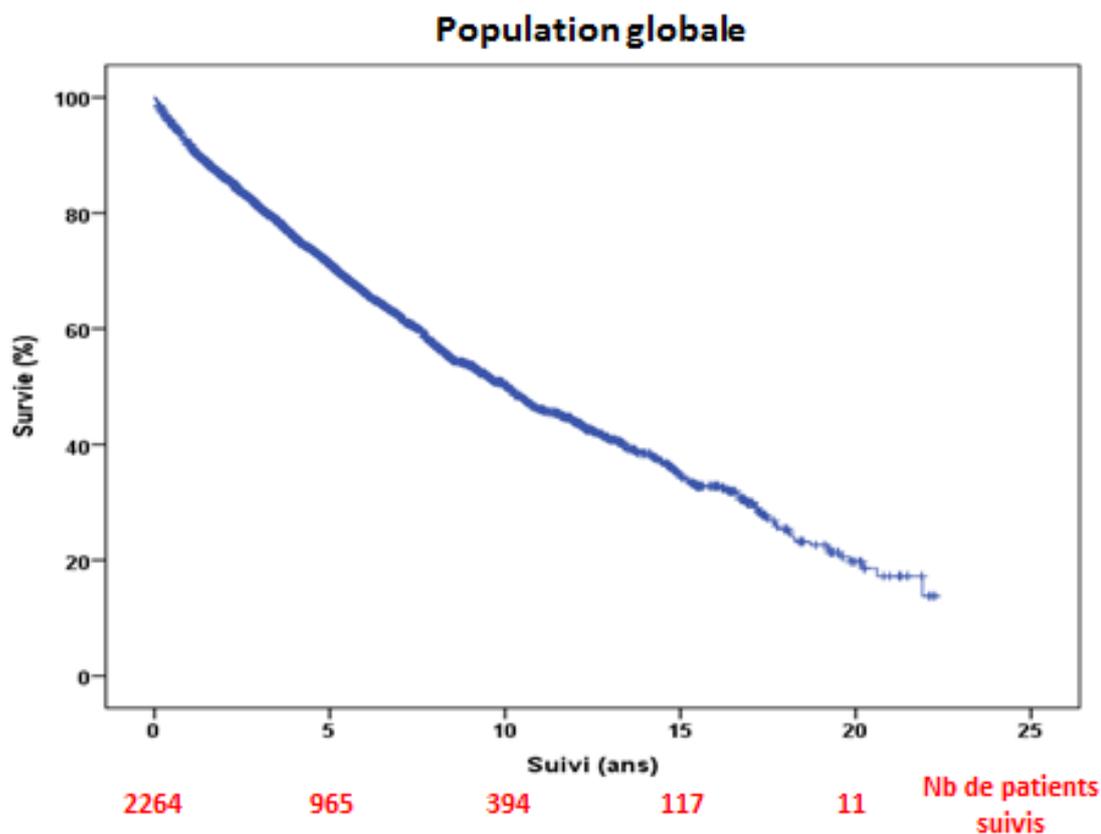


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan Meier de la population globale

Parmi les décès, on dénombrait 796 décès d'origine cardiovasculaire dont 291 par insuffisance cardiaque terminale, 30 transplantations en urgence, et 25 assistances ventriculaires gauches. On comptait également 95 greffes non urgentes.

Le nombre de décès de cause non cardiovasculaire était de 209. Dans ce groupe, 119 patients sont décédés d'un cancer, 32 patients d'une infection (comprenant les SDRA (syndromes de détresse respiratoire aigüe)) et 15 patients d'une pathologie pulmonaire. Chez certains patients, plusieurs causes de décès étaient intriquées. La cause de décès n'a pas pu être retrouvée chez 133 patients. Le Tableau 3 montre la répartition des décès cardiovasculaires et non cardiovasculaires.

	n	%
Décès	1005	100
Cause inconnue	133	13,2
Causes cardiovasculaires	796	79,2
ICC ou assistance VG ou greffe urgente	346	34,4
Mort subite	215	21,4
Mort subite indéterminée	26	2,6
IDM	31	3,1
Cause vasculaire	36	3,6
Autres	9	0,9
Causes non cardiovasculaires	209	20,8
Cancer	119	11,8
Infection	32	3,2
Pathologie pulmonaire	15	1,5
Autres	65	6,5

Tableau 3: répartition et causes des décès cardiovasculaires et non cardiovasculaires

C. Facteurs prédictifs de mortalité

1. Analyse univariée

L'ensemble des facteurs prédictifs de mortalité globale en analyse univariée sur la population globale sont présentés dans le Tableau 4.

Facteurs prédictifs	p
Sexe	< 0,0001
Age, années	<0,0001
Fréquence cardiaque, bpm	<0,0001
TA systolique, mmHg	0,05
IMC	0,008
NYHA	<0,0001
Tabagisme	<0,0001
HTA	0,18
Diabète	<0,0001
Association HTA/diabète	<0,0001
ATCD respiratoires	<0,0001
AOMI	< 0,0001
Alcoolisme	0,91
Quantité d'alcool/j	0,91

Facteurs prédictifs	p
Ischémique	<0,0001
Nombre d'étiologies	0.59
Rythme	<0,0001
BBG	0,003
FEVG	<0,0001
TAS maximale, mmHg	<0,0001
Pic de VO2, ml/min/Kg	<0,0001
% pic de VO2 théorique	<0,0001
Pente VE/VCO2	<0,0001

Tableau 4: Facteurs prédictifs de mortalité globale en analyse univariée sur l'ensemble de la population.

L'étiologie ischémique ressortait comme un facteur prédictif de mortalité globale ($p < 0,0001$) (Figure 3).

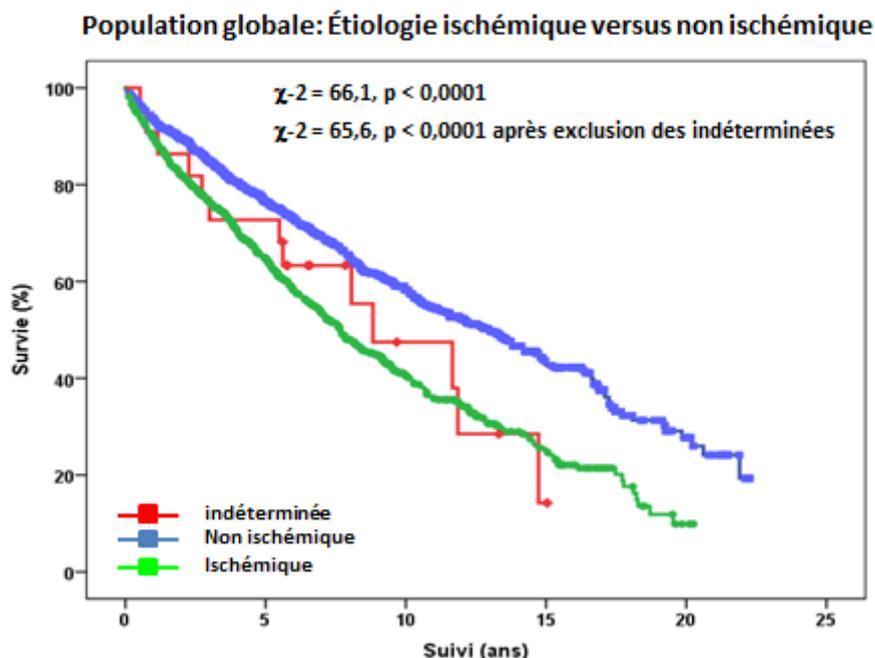


Figure 3: Courbe de survie de Kaplan Meier selon l'étiologie ischémique ou non ischémique.

Dans le groupe non ischémique (Figure 4), les étiologies de bon pronostic étaient les cardiopathies du péri partum (100% de survie), les cardiopathies familiales (71,1%) et les CMD alcooliques (66,7%). Les cardiopathies valvulaires

(55,2%), post hypertensives (53,3%), et primitives (59,1%) étaient associées à une sur mortalité significative ($p = 0,023$).

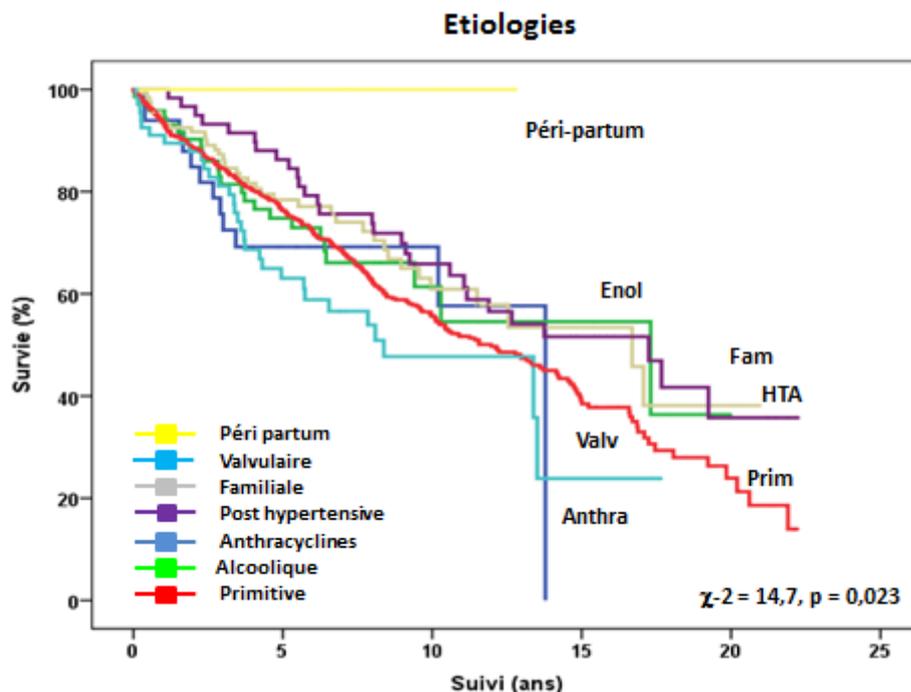


Figure 4: Courbe de survie de Kaplan Meier selon l'étiologie dans le groupe non ischémique

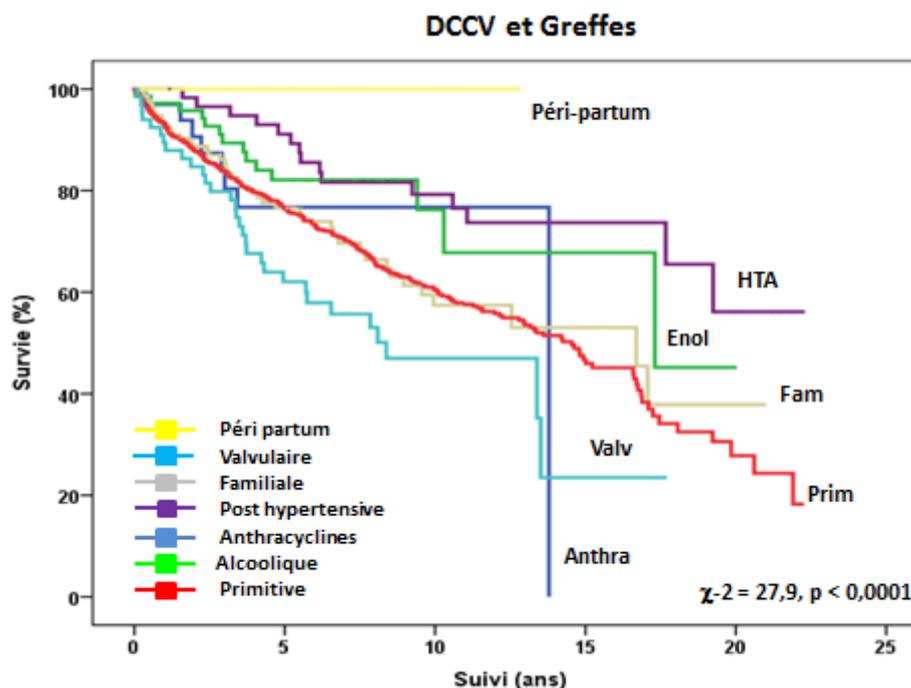


Figure 5: Courbe de survie de Kaplan Meier sans événements cardio-vasculaires (décès cardio-vasculaire ou greffe cardiaque) selon l'étiologie dans le groupe non ischémique

La Figure 5 montre l'impact de la greffe cardiaque sur la survie selon l'étiologie de la cardiopathie chez les patients non ischémiques. Le Tableau 5 montre le pourcentage de décès cardio-vasculaires avec ou sans greffe urgente et la mortalité totale en fonction des différentes étiologies. Certaines étiologies « bénéficient » plus de la greffe que d'autres (Familiale versus anthracyclines, post hypertensive ou alcoolique). On constate également une différence entre mortalité cardio-vasculaire et totale en ce qui concerne les cardiopathies ischémiques et post-anthracyclines, témoignant de la gravité de leur état général.

Etiologie	Décès CV	Décès CV + Greffes	Décès
Ischémique	428 (43%)	465 (46%)	525 (52%)
Valvulaire	28 (42%)	31 (46%)	30 (45%)
Primitive	245 (32%)	280 (37%)	313 (41%)
Anthracyclines	9 (23%)	9 (23%)	14 (36%)
Familiale	34 (25%)	43 (32%)	43 (32%)
Post hypertensive	15 (25%)	15 (25%)	15 (25%)
Alcoolique	14 (19%)	14 (19%)	14 (19%)

Tableau 5. Pourcentage de décès cardio-vasculaires avec ou sans greffe cardiaque et de décès en fonction des différentes étiologies.

La présence de plusieurs étiologies intriquées n'augmentait pas la mortalité (p non significatif = 0,59) (Figure 6).

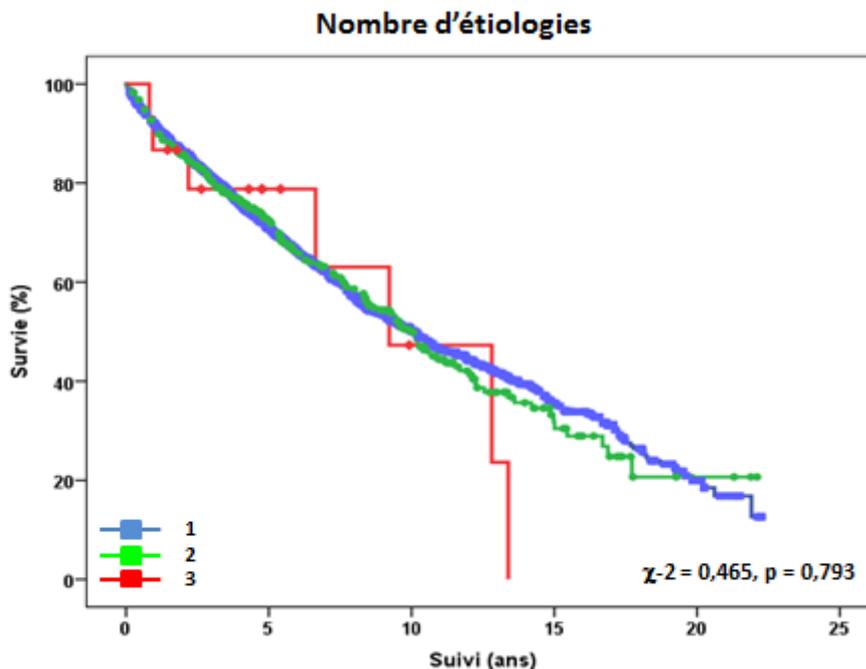


Figure 6: Courbe de survie de Kaplan Meier selon le nombre d'étiologies

Parmi les paramètres cliniques et épidémiologiques, l'âge ($p < 0,0001$), le sexe masculin ($p < 0,0001$) (Figure 7), la TAS de repos ($p < 0,05$) (Figure 13), la fréquence cardiaque de repos ($p < 0,0001$), le stade NYHA de la dyspnée ($p < 0,0001$), le poids et l'IMC ($p < 0,008$) (Figure 8) sont des facteurs significativement associés à la mortalité.

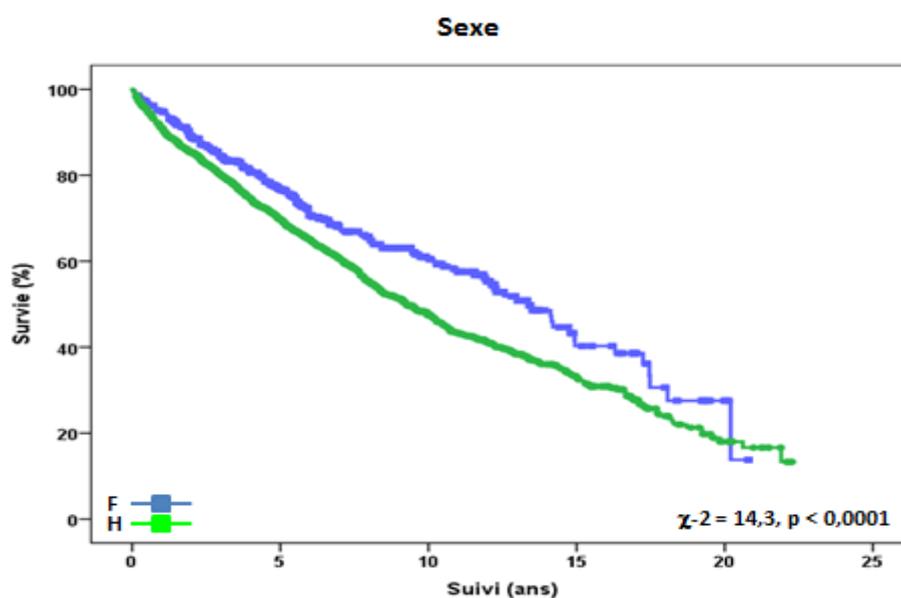


Figure 7: Courbe de survie de Kaplan Meier selon le sexe

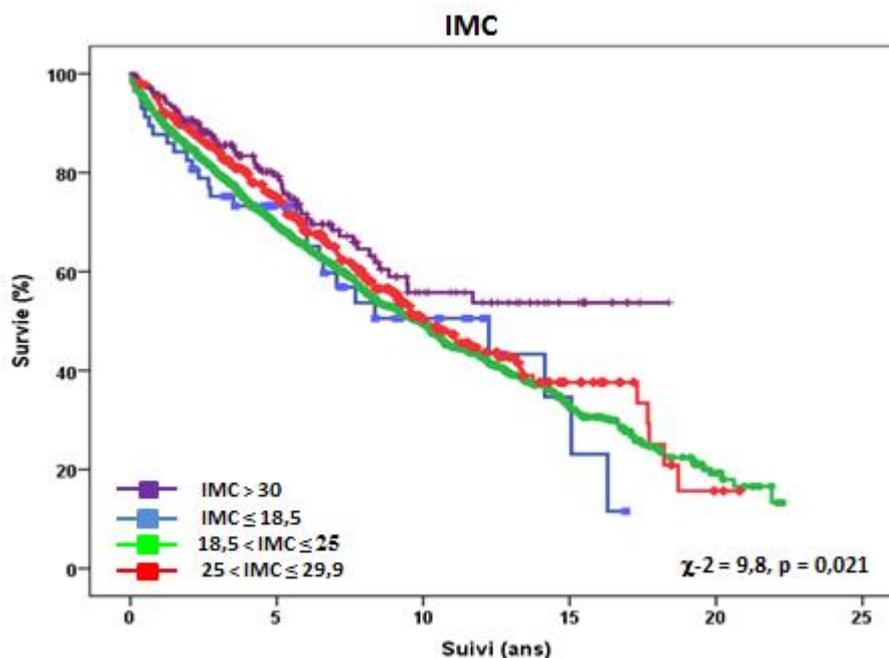


Figure 8: Courbe de survie de Kaplan Meier selon l'IMC

La Figure 8 montre l'effet « protecteur » du surpoids, avec une meilleure survie chez les patients ayant un IMC élevé.

Concernant les FRCV, le tabagisme ($p < 0,0001$) (Figure 9), le diabète de type 1 ou 2 ($p < 0,0001$) (Figure 10) et l'association HTA et diabète ($p < 0,0001$) (Figure 11) ressortaient comme facteurs prédictifs de la mortalité globale contrairement à la présence d'une HTA ($p = 0,18$) (Figure 12), d'une dyslipidémie ou d'une hérédité cardiovasculaire (p non significatif). Les tests d'interaction entre étiologies (ischémique/non ischémique) et diabète ($p = 0,75$) ou hypertension artérielle ($p = 0,94$) ou l'association ($p = 0,47$) sont non significatifs.

Cependant, une hypotension avec une TAS de repos < 100 mmHg est significativement associée à une surmortalité ($p = 0,05$) (Figure 13).

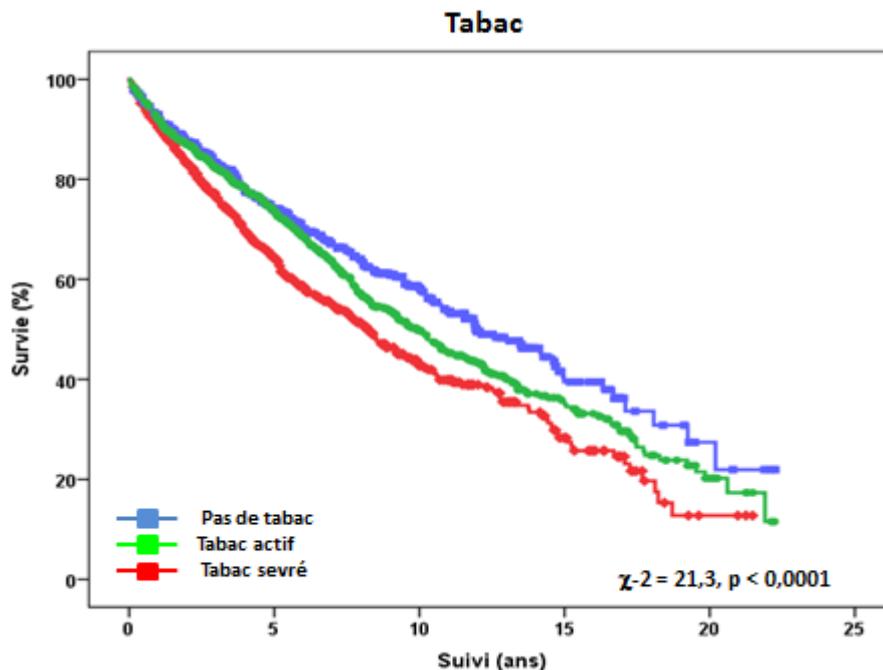


Figure 9: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d'un tabagisme

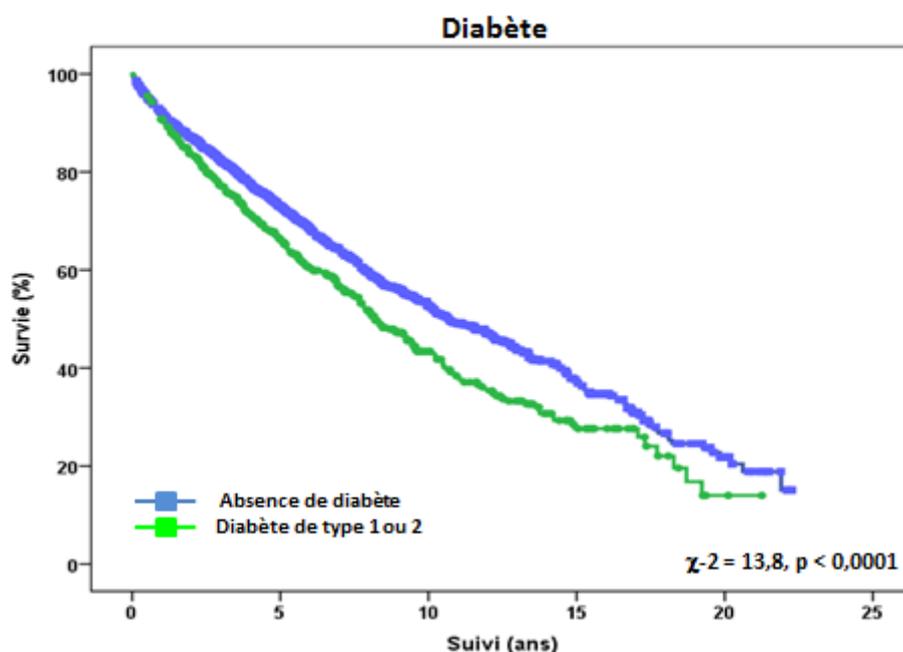


Figure 10: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d'un diabète

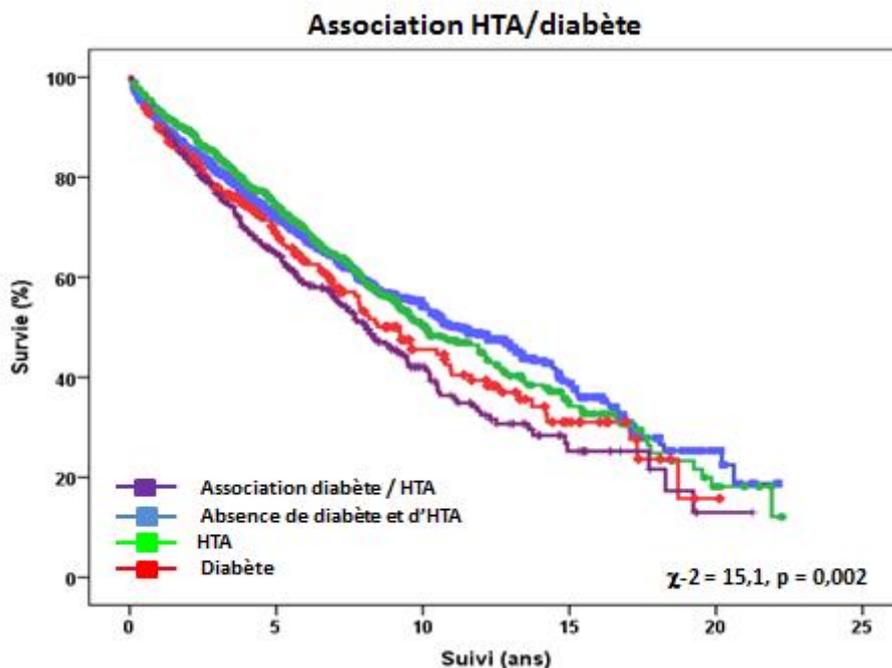


Figure 11: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence de l'association HTA/diabète

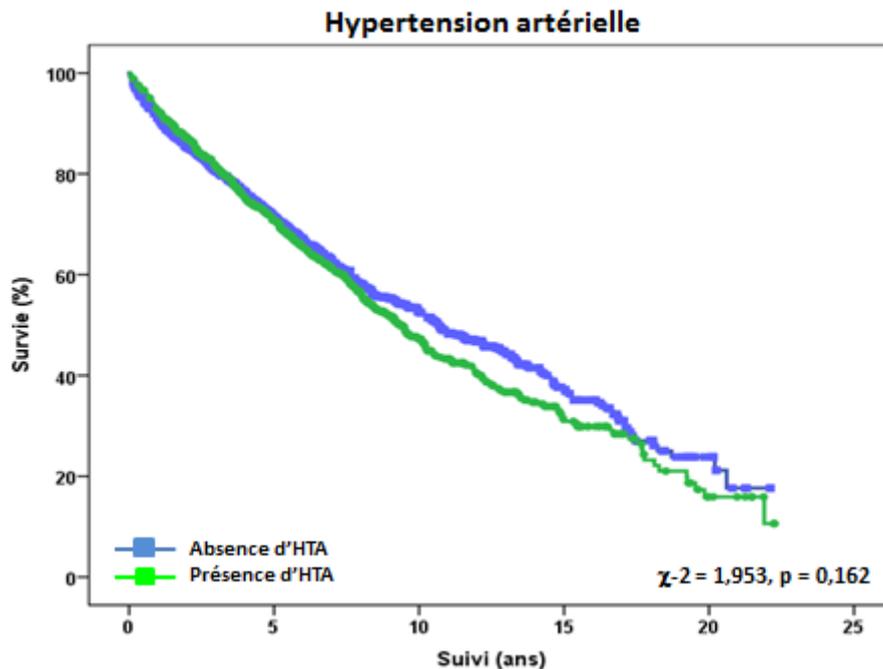


Figure 12: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d'une HTA

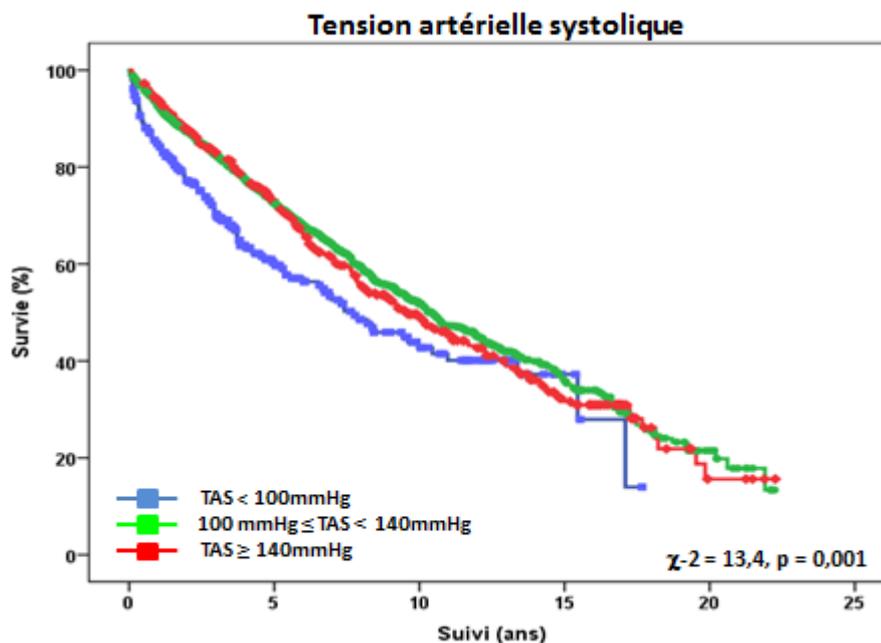


Figure 13: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la tension artérielle systolique (TAS)

Au sujet des comorbidités, la présence d'une pathologie pulmonaire associée ($p < 0,0001$) (Figure 14) ou d'une AOMI ($p < 0,0001$) (Figure 15), était associée à une augmentation significative de la mortalité contrairement à l'éthylisme chronique ($p = 0,91$) (Figure 16) et à la quantité d'alcool consommée quotidiennement à l'inclusion ($p = 0,91$) (Figure 17).

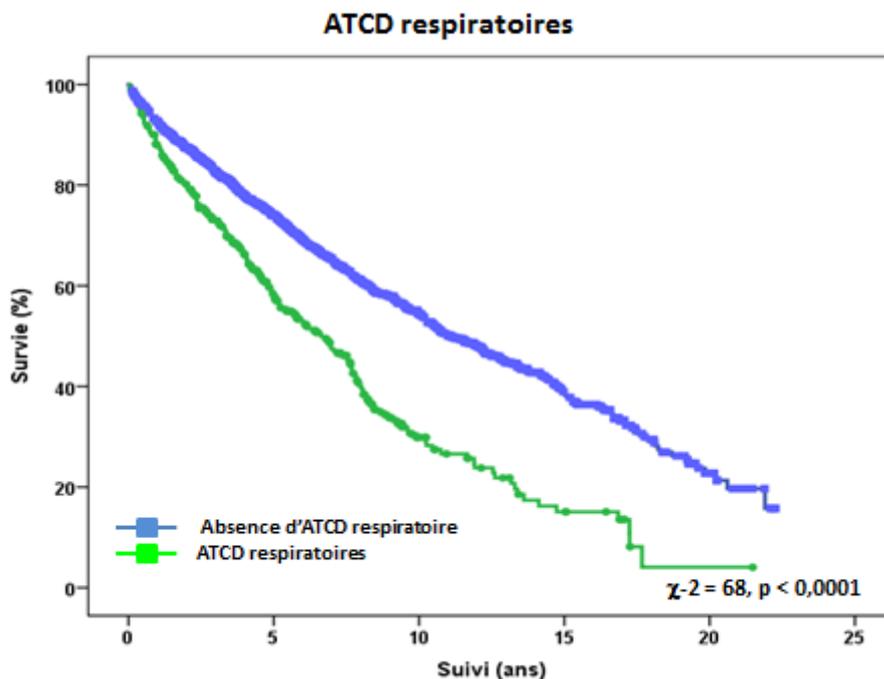


Figure 14: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d'ATCD respiratoires

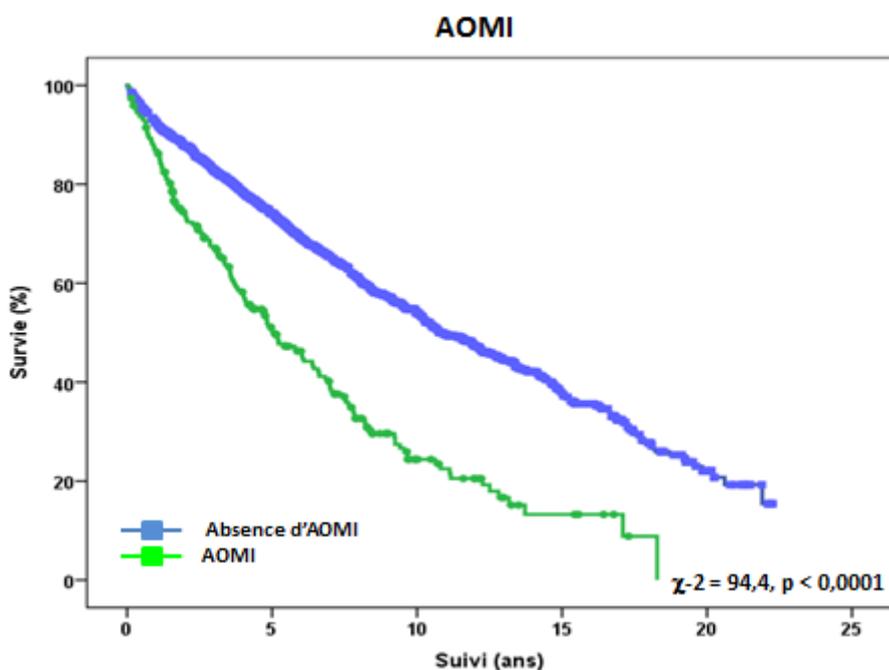


Figure 15: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d'une AOMI

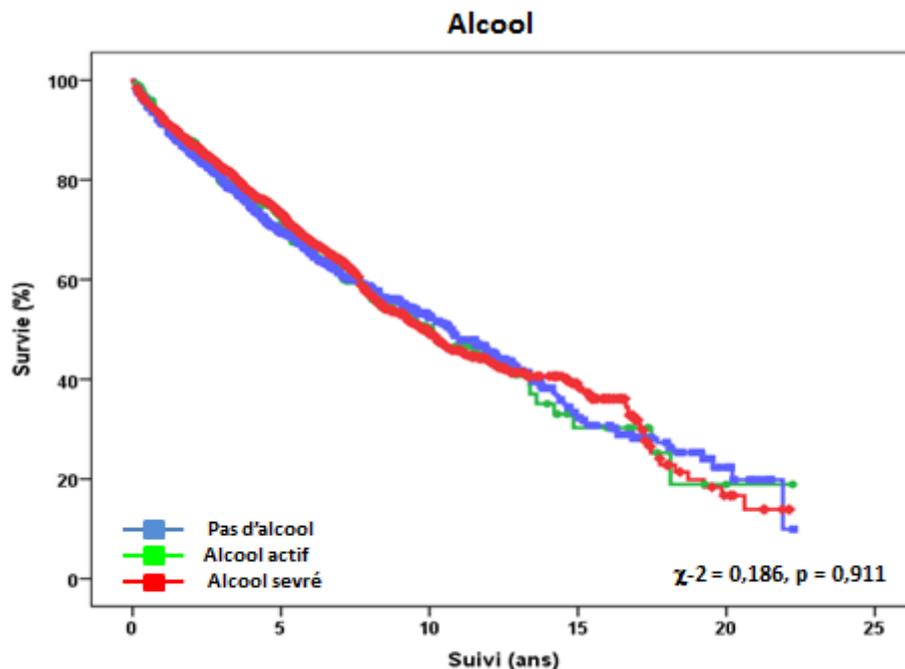


Figure 16: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d'un éthylysme chronique

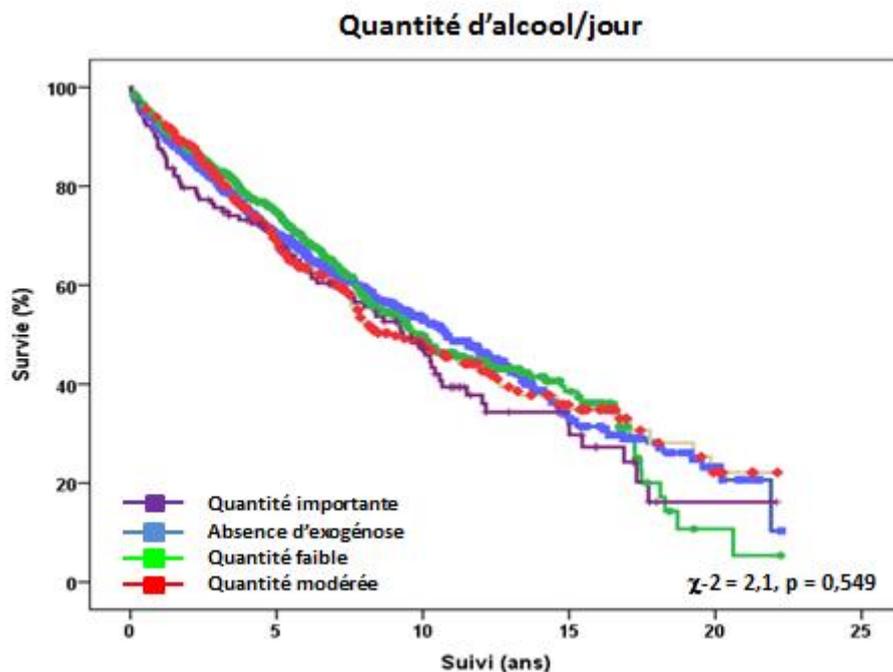


Figure 17: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la consommation journalière d'alcool

Parmi les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique, la TAS maximale ($p < 0,0001$) (Figure 18), le pic de V_{O_2} ($p < 0,0001$), le pourcentage du pic de V_{O_2} théorique ($p < 0,0001$), le quotient respiratoire ($p < 0,0001$), la pente de VE/V_{CO_2} ($p < 0,0001$) sont significativement associés à la mortalité globale.

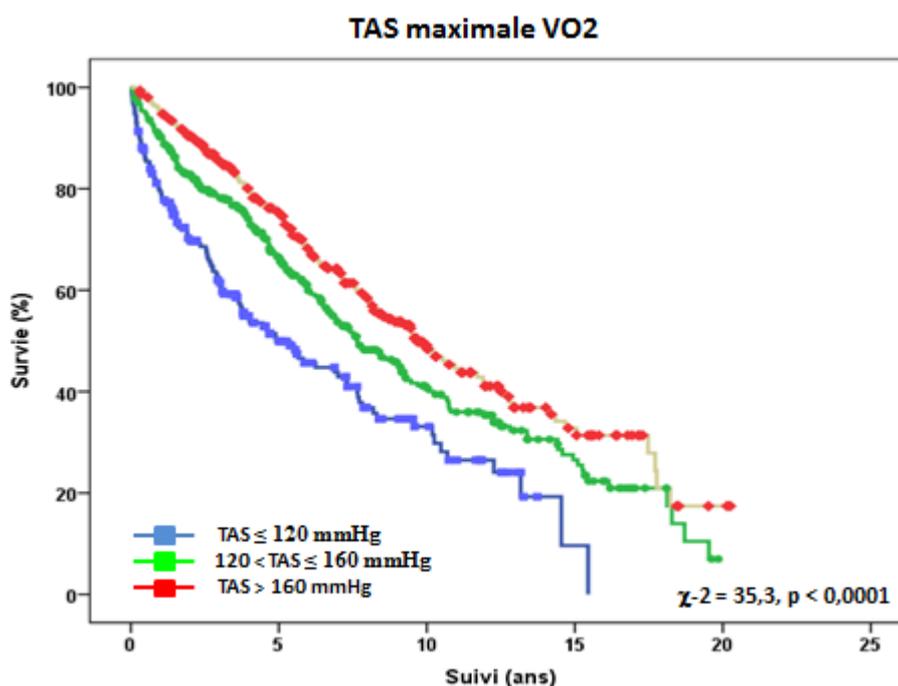


Figure 18: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la TAS maximale durant l'épreuve d'effort métabolique

Sur le plan électrique, la présence d'une arythmie ($p < 0,0001$) (Figure 19) est associée à une mortalité plus importante. En revanche, la présence d'un bloc de branche gauche large n'est pas un facteur prédictif de mortalité, (Figure 20). C'est la présence d'un stimulateur cardiaque non biventriculaire qui est associée à une surmortalité.

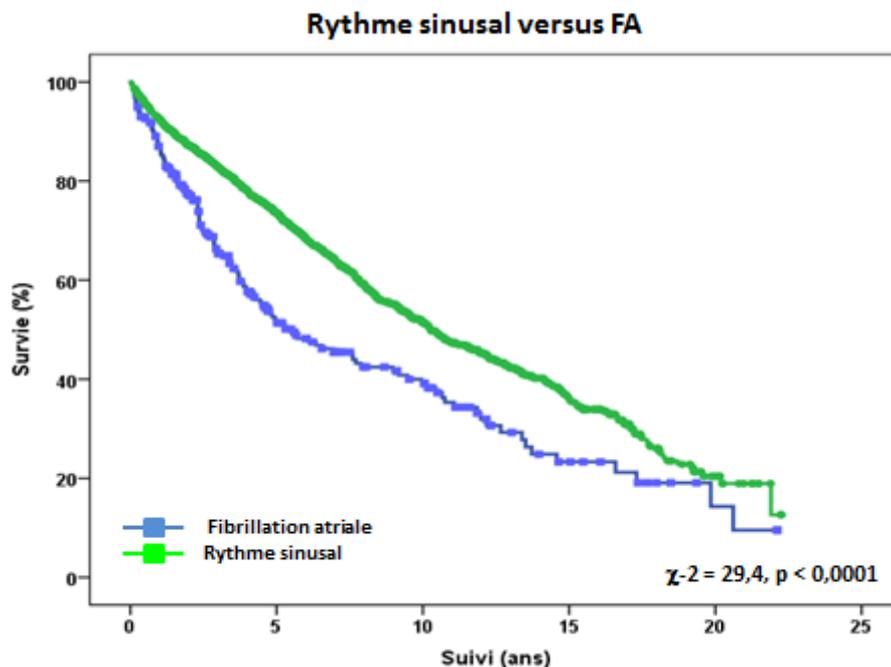


Figure 19: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d’une arythmie

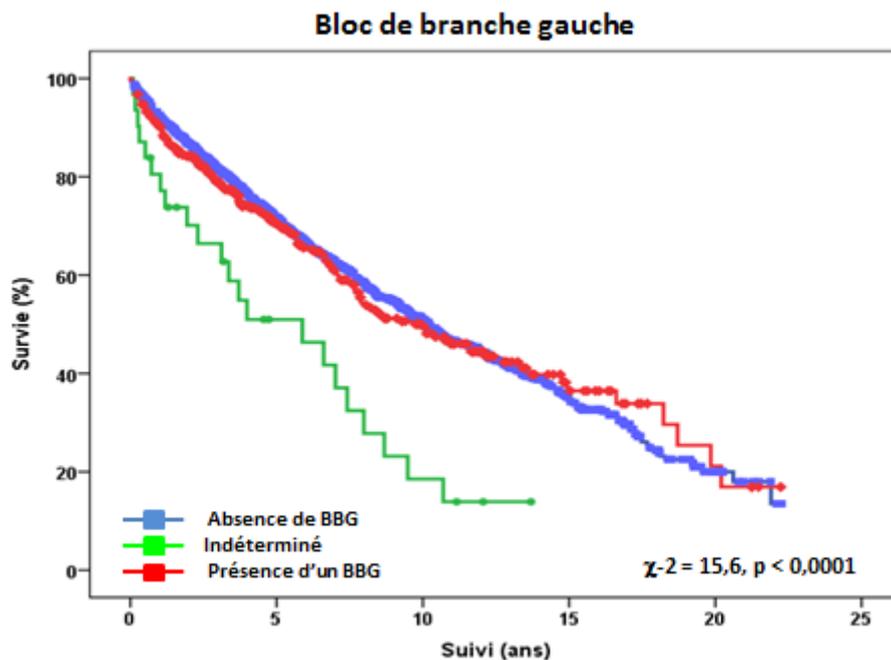


Figure 20: Courbe de survie de Kaplan Meier selon la présence d’un BBG

Sur le plan morphologique, la FEVG échographique globale (évaluée par la méthode de Simpson et visuellement) est un facteur prédictif puissant de mortalité ($p < 0,0001$).

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité globale en cas d'insuffisance cardiaque systolique dans la population globale sont l'âge, la FEVG, le stade NYHA de la dyspnée, la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs ou d'une pathologie pulmonaire associée, l'étiologie ischémique, un rythme en fibrillation atriale, et l'IMC.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 6

	Wald Chi Square	RR [IC 95% p]	P
Âge	90	1,03 [1,023 – 1,036]	<0,0001
FEVG	69	0,98 [0,970 – 0,982]	<0,0001
NYHA	68,8	1,7 [1,500 – 1,927]	<0,0001
AOMI	32,3	1,64 [1,382 – 1,944]	<0,0001
ATCD pulmonaire	21,9	1,2 [1,111 - 1,295]	<0,0001
Etiologie ischémique	19,4	1,36 [1,184 – 1,552]	<0,0001
Rythme sinusal	17,4	1,22 [1,111 – 1,339]	<0,0001
IMC	5	0,99 [0,973 – 0,998]	0,026

Tableau 6 Facteurs pronostiques indépendants de mortalité en analyse multivariée

Si l'IMC est entré dans le modèle de manière qualitative en 4 groupes pour tenir compte de « l'effet protecteur » du surpoids, l'IMC n'est plus un paramètre indépendant de survie.

Si l'on étudie les paramètres de l'épreuve d'effort métabolique en analyse multivariée, le paramètre indépendant de survie est le pourcentage du pic de VO₂ théorique, associé à l'âge, le stade de dyspnée NYHA, la FEVG globale, une pathologie pulmonaire associée, une AOMI, l'étiologie ischémique, et la présence d'une fibrillation atriale (Tableau 7).

	Wald Chi Square	RR [IC 95% p]	P
% Pic de VO2 théorique	120,7	0,98 [0,972 – 0,981]	<0,0001
Âge	111,4	1,04 [1,029 – 1,042]	<0,0001
NYHA	26,7	1,43 [1,247 – 1,633]	<0,0001
FEVG	24,1	0,99 [0,979 – 0,991]	<0,0001
ATCD pulmonaire	14,2	0,73 [0,625 – 0,862]	<0,0001
AOMI	12,5	0,72 [0,600 – 0,864]	<0,0001
Etiologie ischémique	7,5	0,82 [0,712 – 0,945]	0,006
Rythme sinusal	7	1,3 [1,071 – 1,586]	0,008

Tableau 7 : le pourcentage du pic de vo2 théorique, un facteur pronostique indépendant de mortalité en analyse multivariée

Si seuls les décès cardio-vasculaires sont pris en compte, les analyses multivariées donnent des résultats similaires (mêmes variables indépendantes de survie).

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons suivi 2264 patients sur une période totale de 21 ans. La mortalité totale s'élevait à 44,4%. 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 Chine⁵⁸, mais moindre que celle observée par Raunsø et al qui était de 67% à 7 ans dans l'étude ECHOS.⁵⁹

A l'issue de ce travail, Nous comptons 28 perdus de vue (soit 1,2%) et la cause du décès restait inconnue chez 133 patients soit 5,8% de la population globale et 13,2% de la population décédée. Cela s'explique par la longue période de suivi et constitue une des limites de notre étude.

Au terme du suivi, notre travail dénombrait 796 décès d'origine cardiovasculaire (79% de la population décédée) et 209 décès de cause non cardiovasculaire (21%) (cancer, infection ou pathologie respiratoire).

Notre étude se limite volontairement à l'analyse des facteurs pronostiques cliniques, afin de définir au mieux le patient insuffisant cardiaque sévère en consultation et de guider le praticien en l'absence d'exploration complémentaire.

Sur le plan thérapeutique, l'ensemble de notre population bénéficiait d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, 66% des patients suivaient un traitement par bêta bloquant, 97% un traitement par IEC ou ARAlI. Il s'agit de taux de prescription 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.^{60,61} Le taux de prescription relativement faible de bêtabloquants par rapport à nos précédentes études s'expliquent également par le fait que nos premiers patients (<1998) ont été inclus à un moment où les bêtabloquants étaient encore considérés comme contre indiqués dans l'insuffisance cardiaque systolique. Le pourcentage de prescription augmente en fonction de l'année d'inclusion des patients (depuis 2000, le taux de prescription de bêtabloquant est stable aux alentours de 95%). Le traitement médical optimal varie en fonction des progrès thérapeutiques et nous allons sans doute constater dans les années à venir, sauf effet secondaire imprévu, un bouleversement dans la prise en charge thérapeutique après les résultats de l'étude PARADIGM-HF qui a démontré une réduction significative de la mortalité avec le LCZ696, inhibiteur mixte des récepteurs à l'angiotensine II et à la néprilysin, par rapport à l'Enalapril.⁶²

Notre travail a étudié l'association entre l'étiologie de la cardiopathie et la survie à long terme. Dans les analyses univariées, les cardiopathies du péri partum et les CMD alcooliques étaient associées à un meilleur pronostic, comme le montraient déjà Felker et al.⁸ Les patients porteurs d'une cardiopathie post hypertensive ont également un bon pronostic. Etonnamment, contrairement à ce que l'on pourrait supposer, la présence de plusieurs étiologies intriquées n'était pas associée à une augmentation de la mortalité. L'étiologie ischémique est confirmée comme étant un facteur pronostique indépendant de survie de l'insuffisance cardiaque systolique. Plusieurs études avaient déjà constaté une mortalité plus élevée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine ischémique.⁶³⁻⁶⁵ On retrouve également la sévérité des patients porteurs d'une cardiopathie post-anthracyclines et

nous constatons également la gravité des patients porteurs d'une cardiopathie valvulaire dont la moitié a bénéficié d'un remplacement valvulaire.

Le sexe féminin semble être associé à une moindre mortalité en analyse univariée mais cette hypothèse n'est pas confirmée en analyse multivariée. En effet, les femmes sont moins touchées par l'étiologie ischémique qui constitue un facteur de mauvais pronostic.⁶⁶⁻⁶⁸

L'IMC est un facteur pronostique indépendant de mortalité avec un effet protecteur du surpoids. Cela confirme les travaux d'Anker et al. qui suggéraient le bénéfice sur la survie d'un BMI élevé et l'effet dévastateur de la cachexie.^{69,68}

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.⁷⁰⁻⁷²

De manière surprenante, le diabète est significativement associé à la mortalité en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Nous pouvons expliquer cette différence par l'inclusion des données de l'épreuve d'effort métabolique notamment le pourcentage du pic de V02 théorique, à fort pouvoir pronostique dans l'analyse multivariée à la différence des travaux de Brophy⁷¹ et Dries.¹⁶ A l'inverse, l'étude menée par de Groot et al¹⁷ 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 et chez les patients porteurs d'une

cardiopathie ischémique. Dans notre étude, il n'y a pas d'interaction significative entre diabète et type de cardiopathie (ischémique – non ischémique).

L'hypertension artérielle n'était pas associée à une augmentation de la mortalité même en analyse univariée. En effet, alors qu'une hypotension artérielle de repos avec une TAS < 100mmHg semblait de mauvais pronostic en analyse univariée, une hypertension artérielle, représentée par une TAS > 140mmHg n'influçait pas la survie. Certaines études ont montré que la titration en bêta bloquant, IEC et ARM n'entraînait qu'une faible chute tensionnelle.⁷³ L'hypotension artérielle dans l'insuffisance cardiaque systolique est donc le reflet du bas débit cardiaque lié à la défaillance cardiaque. Cette hypotension témoigne donc de la gravité de la situation et elle responsable d'une hypoperfusion coronaire et périphérique ⁷⁴. Jindrich et al. montraient également qu'une TAS > 140mmHg était associée à une meilleure survie en analyse univariée contrairement à notre étude.⁷⁵ En revanche, nous montrons bien l'existence d'une relation positive entre la tension artérielle systolique maximale à l'effort et la survie.

L'association d'un diabète et d'une hypertension artérielle était un facteur prédictif de mortalité globale en analyse univariée mais n'était pas indépendamment associée à une surmortalité. Aucune étude à notre connaissance n'avait analysé ce facteur pronostique combiné.

Notre travail a permis de montrer que l'artérite oblitérante était une comorbidité indépendamment associée à la mortalité globale. Ce qui confirme les résultats de nombreuses études qui affirmaient la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs était un facteur pronostique indépendant de mortalité globale et

cardiovasculaire dans la population globale. La présence de plusieurs localisations et une revascularisation non optimale étaient des facteurs aggravants.^{76,77} Aucune étude n'a été réalisée, à notre connaissance dans l'insuffisance cardiaque systolique.

De même, un antécédent de pathologie pulmonaire (asthme, BPCO, emphysème, silicose) constituait un facteur pronostique puissant indépendant de mortalité globale et cardiovasculaire dans notre étude. Certains travaux avaient déjà mis en évidence cette forte association dans leurs analyses multivariées. Ainsi, les études menées par Macchia et Hawkins montraient que la BPCO était un facteur pronostique indépendant de mortalité globale mais non de mortalité cardiovasculaire.^{78,57} Dans l'étude Val-HeFT, la BPCO n'est pas un facteur indépendant de mortalité toutes causes mais un puissant facteur prédicteur d'évènements non cardiovasculaires.⁷⁹ Dans l'étude SHIFT, les patients porteurs d'une BPCO étaient plus souvent hospitalisés pour décompensations cardiaques.⁸⁰ Dans l'étude EVEREST, la BPCO était un facteur prédictif de mortalité globale et cardiovasculaire, et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque mais ces résultats n'ont pas été confirmés en analyse multivariée.⁸¹ Dans l'étude HF – ACTION, la BPCO restait indépendamment associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et à une majoration des hospitalisations pour insuffisance cardiaque après analyses multivariées.⁸²

Dans notre travail, la fibrillation atriale apparaît comme un facteur pronostique indépendant de mortalité. Raunsø et al avaient antérieurement montré que la fibrillation atriale était un facteur prédictif indépendant de mortalité en cas de cardiopathie ischémique⁵⁹. Dans l'étude de FRAMINGHAM, chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique, l'apparition d'une fibrillation atriale était associée à une augmentation de la mortalité en analyse multivariée.^{83,84}

De manière surprenante, la présence d'un bloc de branche gauche n'est pas liée à la survie dans notre population, même s'il s'agit d'un bloc ≥ 140 ms. Seule, la présence d'un stimulateur non biventriculaire était associée à une moindre survie.

L'épreuve d'effort métabolique permet une évaluation fonctionnelle cruciale pour la stratification du pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique. Ainsi, le pourcentage de pic de V_{O_2} théorique apparaît comme un facteur pronostique puissant indépendant de mortalité dans notre étude. Ces résultats sont similaires à ceux d'un précédent travail où seul le pourcentage du pic de V_{O_2} théorique se distinguait après analyse multivariée.⁸⁵

En échographie cardiaque, la FEVG est associée de façon indépendante à la mortalité globale, elle est en effet connue pour être l'un des facteurs pronostiques les plus puissants en cas d'insuffisance cardiaque systolique, quelle que soit l'étiologie.

Notre population est bien entendu une population sélectionnée de patients jeunes, adressés pour une évaluation pronostique dans l'optique d'une éventuelle transplantation cardiaque. Nous avons volontairement limité les variables des différentes explorations complémentaires (échographie, angioscintigraphie, imagerie par résonance magnétique, Holter) ou les données biologiques pour se focaliser sur des paramètres cliniques. L'insuffisance rénale n'a pas été analysée car d'une part elle se définit par des données biologiques et d'autre part, sa physiopathologie est complexe, associant évolution de l'insuffisance cardiaque (syndrome cardio-rénal) et comorbidités (diabète, HTA, athérosclérose). La présence d'un syndrome d'apnée du sommeil n'a pas été prise en compte, là aussi en raison de sa physiopathologie complexe chez l'insuffisant cardiaque (apnée centrale). Les pathologies hépatiques (cirrhose) auraient pu être prises en compte mais sont quasi-inexistantes dans notre population.

CONCLUSION

Dans une population de 2264 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque systolique stable, et sur une durée de suivi médian de 5,12 années au CHRU de Lille, notre étude a mis en évidence, en plus des paramètres de pronostic bien connus (âge, étiologie ischémique, NYHA, FEVG, fibrillation atriale), deux puissants paramètres indépendants de pronostic. Il s'agit de la présence d'une pathologie respiratoire et, pour la première fois à notre connaissance dans cette population, de la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir puis valider un score clinique simple qui nous permettrait une stratification rapide des patients en consultation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cook C, Cole G, Asaris P, et al. The annual global economic burden of heart failure. *Heart*. 2014 Jun; 100 Suppl 3: A28-9.
2. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, 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.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, 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.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137 – 1146.
5. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115
6. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-1788
7. Kasper EK, Agema WR, Hutchins GM, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 586-590
8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000 Apr 13; 342 (15): 1077-84.
9. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-306
10. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul; 15 (7): 808-17.
11. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>.
12. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999; 100: 2312–2318.

13. Zannad F, Braincon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 734–742.
14. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*
15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama.* 1979; 241: 2035–2038.
16. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Aug; 38 (2): 421-8.
17. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2004; 25 (8): 656-62.
18. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol.* 2003; 2:1.
19. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1: S64 – 71.
20. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
21. World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
22. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 354: 617 – 621.
23. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688 – 696.
24. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010; 33: 2211 – 2216.
25. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013 Oct; 34 (39): 3035-87.

26. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963 – 975.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul; 34 (28): 2159-219
28. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J. Hypertens* 2008; 26: 1477 – 1486
29. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
30. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW et al. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):48-53.
31. Lee DS, Massaro JM, Wang TJ, et al. Antecedent blood pressure, body mass index, and the risk of incident heart failure in later life. *Hypertension*. 2007 Nov;50(5):869-76.
32. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937 – 952.
33. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
34. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95: 56 – 62.
35. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011; 20: 348 – 354.
36. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 27: 441 – 451.
37. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S25 – 30.
38. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229 – 234.
39. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscles. *N Engl J Med* 1989; 320: 409 – 415.
40. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, et al. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May; 11 (5): 453-62.
41. Skotzko CE, Vranceanu A, Krueger L, et al. Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 51 – 55.

42. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 306 – 314.
43. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, et al. Alcohol consumption idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study. *Am Heart J* 1998; 135: 833 – 837.
44. Askanas A, Udoshi M, Sadjadi SA. The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. *Am Heart J* 1980; 99: 9 – 16.
45. Abramson JL, Williams ZA, Krumholz HM, et al. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001;285:1971-1977.
46. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 305 – 311.
47. Saremi A, Arora R. The cardiovascular implications of alcohol and red wine. *Am J Ther* 2008; 15: 265 – 277.
48. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007; 28: 1683 – 1693.
49. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-1519.
50. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8–11
51. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
52. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1486–1491
53. Staszewsky L, Wong M, Masson S, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail* 2007; 13: 797–804.
54. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–2736.
55. Wright SP, Verouhis D, Gamble G, et al. Factors influencing the length of hospital stay of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 201–209.
56. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011 Oct; 105 Suppl 1: S44-9.
57. Hawkins NM1, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009 Feb; 11 (2): 130-9.

58. Liu X, Yu H, Pei J, et al. Clinical Characteristics and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in China. *Heart Lung Circ.* 2014.
59. Raunsø J, Pedersen OD, Dominguez H, 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):692-759.
60. De Groote P, Isnard R, Assyag P, 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.
61. De Groote P, Isnard R, Clerson 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.
62. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014 Aug 30.
63. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, 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.
64. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, 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.
65. 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.
66. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5: 517–527.
67. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781–1788.
68. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, 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 Jan;5(1):63-71.
69. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, et al. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18 :259-269.
70. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33.
71. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, et al. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med.* 2004;116(5):300-4.
72. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003;290(19):2581-7.
73. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart*

Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-53.

74. Rosolova H, Cech J, Simon J, et al. Control of blood pressure in patients with congestive heart failure and diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 240

75. Jindrich S, Ondrej L, Viktor M, et al. The profile and prognosis of patients hospitalised with heart failure. The value of discharge blood pressure and cholesterol. *Int Heart J.* 2008 Nov;49(6):691-705.

76. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318 – 2326.

77. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, et al. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302 – 307.

78. Macchia A, Monte S, Romero M, et al. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007

79. Staszewsky L, Wong M, Masson S et al. Clinical, Neurohormonal, and Inflammatory Markers and Overall Prognostic Role of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Heart Failure: Data From the Val-HeFT Heart Failure Trial. *J Cardiac Fail* 2007;13:797-804.

80. L. Tavazzi, K. Swedberg, M. Komajda et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. *International Journal of Cardiology* 170 (2013) 182 – 188.

81. Mentz, Schmidt, Kwasny et al. The Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the EVEREST Trial. *J Cardiac Fail* 2012;18:515 – 523.

82. Mentz, Schulte, Fleg et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *Am Heart J* 2013; 165:193-9.

83. Wang, Larson, Levy et al. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-2925.

84. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin.* 6:187–200.

85. De Groote P, Dagorn J, Soudan B, et al. 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.

AUTEUR : Nom : LE GOFFIC

Prénom : Caroline

Date de Soutenance : 23 septembre 2014

Titre de la Thèse :

Impact des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités cliniques sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque systolique stable

Thèse - Médecine - Lille 2014

DES + spécialité : Cardiologie et Maladies vasculaires

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, pronostic, étiologie

Résumé :

Contexte: La stratification des patients est un enjeu majeur de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique. Elle permet au praticien d'orienter vers la transplantation ou l'assistance les patients les plus sévères. L'objectif de notre travail est d'étudier l'impact pronostique de paramètres cliniques (facteurs de risque cardio-vasculaire et comorbidités) chez des patients stables porteurs d'une dysfonction systolique du ventricule gauche.

Méthode: Nous avons inclus rétrospectivement les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction et/ou dilatation ventriculaire gauche, bénéficiant d'un traitement médical optimal et hospitalisés pour bilan pronostique au CHRU de Lille entre janvier 1991 et décembre 2012. Chaque patient a été évalué sur le plan clinique. Ils ont également bénéficié d'un électrocardiogramme, d'une échocardiographie et d'une épreuve d'effort métabolique. Les patients étaient classés selon l'étiologie de la cardiopathie. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation cardiaque urgente ou assistance ventriculaire gauche.

Résultats: Sur les 2264 patients ayant bénéficié d'un bilan pronostique entre 1991 et 2012, l'étiologie était ischémique chez 1012 patients (44,7%) et non ischémique chez 1230 patients (54,3%). On dénombrait 796 décès cardiovasculaires et 209 décès non cardiovasculaires. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité globale sont l'âge, la FEVG, le stade NYHA de la dyspnée, la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs ou d'une pathologie pulmonaire, l'étiologie ischémique, un rythme en fibrillation atriale et l'IMC. Ces facteurs sont prédictifs de mortalité globale et de mortalité cardio vasculaire.

Conclusion: En plus des paramètres de pronostic bien connus (âge, étiologie, NYHA, FEVG, fibrillation atriale), notre étude a mis en évidence deux puissants paramètres indépendants de pronostic, la présence d'une pathologie respiratoire et pour la première fois à notre connaissance dans cette population, la présence d'une artérite oblitérante des membres inférieurs. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir puis valider un score clinique simple qui nous permettrait une stratification rapide des patients en consultation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur BAUTERS

Assesseurs : Madame le Professeur MOUNIER - VEHIER

Monsieur le Professeur LAMBLIN

Monsieur le Docteur MARECHAUX

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur DE GROOTE