



**HAL**  
open science

# Insuffisance cardiaque : épidémiologie, caractéristiques des patients et de leur prise en charge, et facteurs pronostiques de décès

Nelly Agrinier

► **To cite this version:**

Nelly Agrinier. Insuffisance cardiaque : épidémiologie, caractéristiques des patients et de leur prise en charge, et facteurs pronostiques de décès. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2013. Français. NNT : 2013LORR0084 . tel-01749844

**HAL Id: tel-01749844**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749844>**

Submitted on 29 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)**

**Thèse**

**Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de**

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »**

par **Nelly AGRINIER**

**Insuffisance cardiaque : épidémiologie, caractéristiques des patients et de leur prise en charge, et facteurs pronostiques de décès**

**Le 11 juin 2013**

**Membres du jury :**

**Rapporteurs :**

**Monsieur Gilles CHATELLIER  
Monsieur Damien JOLLY**

**PU-PH, CIC-E4 Inserm, Université Paris Descartes, Paris  
PU-PH, EA 3747, Université de Reims, Reims**

**Examineurs :**

**Monsieur Alexandre MEBAZAA  
Monsieur Jean-Noël TROCHU**

**PU-PH, Inserm U942, Université Paris 7, Paris  
PU-PH, UMR\_S1087 Inserm UMR6291 CNRS, Université de  
Nantes, Nantes**

**Monsieur François ALLA**

**PU-PH, EA 4360, Nancy Université, Nancy  
Directeur de thèse**

**Madame Nathalie THILLY**

**MCU-PH, EA 4360, Nancy Université, Nancy,  
Co-directeur de thèse**

## **Je tiens à remercier les membres du jury**

### **A Monsieur le Professeur François ALLA**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de me confier ces travaux.

Puisse leur aboutissement être le témoin de la justesse dont vous avez su faire preuve dans la distance d'accompagnement à adopter, qui m'a permis de rencontrer des personnes ou des personnalités fort intéressantes, mais aussi de cultiver ce sentiment de liberté qui m'est si cher.

Je vous sais gré d'avoir scellé l'harmonie entre mon passé toulousain et mon présent nancéien, tant en termes de thématique, que d'intégration dans l'équipe.

### **A Monsieur le Professeur Gilles CHATELLIER**

Vous me faites grand honneur en participant à ce jury.

Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

### **A Monsieur le Professeur Damien JOLLY**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.

Je vous suis infiniment reconnaissante de veiller sur moi, et d'éclairer ma voie.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

### **A Monsieur le Professeur Alexandre MEBAZAA**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ces travaux.

Soyez assuré de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ces travaux.

Soyez assuré de ma gratitude.

### **A Madame le Docteur Nathalie THILLY**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de diriger ces travaux.

Vous avez fait preuve à mon égard d'un soutien fondamental, indéfectible, permanent, et bienveillant ces dernières années, qui a, depuis, largement dépassé la sphère professionnelle.

Ainsi, j'ai non seulement pu améliorer mes acquisitions essentielles en recherche clinique et épidémiologique, mais aussi relever les défis les plus audacieux.

Votre investissement dans mon éducation scientifique m'a permis de comprendre cet équilibre vital en termes de visibilité entre une rigueur indispensable à la crédibilité, et une certaine fantaisie garante d'originalité.

Lors de notre rencontre, je savais déjà lire, mais si je sais, aujourd'hui, bien mieux écrire, c'est essentiellement grâce à vous.

Soyez assurée de ma profonde gratitude, et de mon authentique respect.

**J'adresse mes plus sincères remerciements aux équipes qui ont œuvré à l'aboutissement de ces travaux :**

L'équipe EPICAL

L'équipe ICALOR

L'équipe Odin

L'équipe Rhyvage

L'équipe UTIC

Au personnel du service d'épidémiologie et évaluation cliniques du CHU de Nancy, et de l'Ecole de Santé Publique de la faculté de médecine de Nancy, pour leur soutien sympathique et convivial

## **J'adresse mes chaleureux remerciements à mes Maîtres et à mes collègues de travail**

### **A Monsieur le Professeur Serge BRIANÇON**

C'est un véritable honneur d'avoir été accueillie dans votre équipe, et soutenue résolument dans un contexte peu propice à son extension.

Avant de vous rencontrer, je cultivais déjà un certain goût pour l'épidémiologie, mais son articulation avec la santé publique en général, c'est vous qui me l'avez apprise.

Veuillez voir en ces travaux l'expression de ma profonde reconnaissance, et d'une estime particulière pour votre immense humanité, qui n'est probablement pas étrangère aux raisons qui vous ont fait préférer la santé des populations aux soins de l'individu.

### **A Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN**

Je vous remercie d'avoir veillé attentivement au bon déroulement de ces quatre années de thèse, et à valoriser leur impact en termes d'intégration dans votre équipe d'accueil, mais aussi, plus largement, au sein de la faculté de médecine et du CHU de Nancy.

Je suis très honorée du soutien bienveillant dont vous faites preuve à mon égard, et des libertés que vous me concédez, témoins de la confiance et du respect sur lesquelles repose notre collaboration.

### **A Monsieur le Professeur Faiez ZANNAD**

Vous avez toujours été disponible et attentif à mon égard.

Je vous remercie pour votre sollicitude, vos précieux conseils, et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Soyez assuré de ma gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Cédric BAUMANN**

Ta disponibilité, ta générosité, ta réactivité font de ton soutien à mon égard une valeur sûre.

Nous avons su nous donner les moyens de nous entendre, en dépit de l'émulation inhérente à notre réalisation professionnelle.

Puisse cette évolution se poursuivre vers une collaboration plus étroite encore, afin de donner une teinte commune à l'essence de cette réalisation.

### **A Monsieur Matthieu SCHOCKMEL**

A l'image de ce qui caractérise les premières fois, je n'oublierai pas quel étudiant sérieux et fiable tu as été pendant ton master. Toujours soucieux d'apprendre, rigoureux dans ton raisonnement scientifique, humble dans ton approche, et doué d'une réelle capacité à l'interprétation des données. Je te remercie pour ta confiance, tes questions, et ton écoute attentive qui m'ont permis de façonner mes capacités pédagogiques.

### **A Monsieur le Docteur Stéphane ZUILY**

Je te remercie pour tes précieux conseils de cardiologue qui m'ont souvent aidée à comprendre certains enjeux cliniques et thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque, mais aussi à assister à des manifestations scientifiques mémorables.

Travailler avec toi est un immense plaisir.

Sois assuré de mon amitié et de ma gratitude.

## **J'adresse mes fervents remerciements à mes proches**

### **@ 01010101**

Pour réinsérer dans l'univers des possibles mes rêves les plus fous.

### **A mes parents**

Pour votre soutien et votre bienveillance qui, constamment, me rappellent à quel point, sans vous, je ne serais pas grand-chose.

### **A Sophie LIGNAC et Virginie GARDETTE**

Pour votre immuable amitié.

### **A Laëtitia MINARY**

Pour ton soutien inaltérable et quotidien, pour ton écoute attentive et ton immense empathie, pour ta discrétion loyale et ta générosité infinie, qui sont pour moi de véritables facteurs protecteurs depuis notre rencontre.

### **A Kossar HOSSEINI**

Pour avoir ces idées élégantes que les autres n'ont pas.

### **A Elodie SPEYER**

Pour cette capacité extrêmement rare de savoir être là quand j'ai besoin de toi.

**A Suzanne CELLIER**

Je comprends mieux, désormais, ce qui t'a emportée.

Dans l'impossibilité de rattraper le temps perdu, je te sais gré d'avoir trouvé un moyen durable de te  
rappeler à mon bon souvenir.

Ces travaux me procurent les connaissances nécessaires à conjurer le sort, ce que je m'engage à  
faire, en veillant sur tes enfants, dans l'espoir de ne pas priver prématurément les miens de leurs  
aïeux.



**A Marcello, Germain, et Emilio**  
Une inépuisable source d'émerveillement qui appelle à l'humilité

<b>INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : HISTORIQUE, DEFINITIONS, ET EPIDEMIOLOGIE – ASPECTS BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>13</b>
<b>1.1. L'insuffisance cardiaque : origines, définitions, fréquence et facteurs de risque</b>	<b>14</b>
1.1.1. Origines de la reconnaissance du syndrome d'insuffisance cardiaque	14
1.1.2. Définitions de l'insuffisance cardiaque	20
1.1.3. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque : fréquence et facteurs de risque	34
<b>1.2. Pronostic de l'insuffisance cardiaque : évolution et facteurs pronostiques</b>	<b>55</b>
1.2.1. La survie globale ou mortalité toutes causes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque	56
1.2.2. Les facteurs pronostiques associés à la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque	64
<b>1.3. Les interventions améliorant le pronostic dans l'insuffisance cardiaque</b>	<b>83</b>
1.3.1. Les mesures individuelles	83
1.3.2. Les mesures collectives	86
<b>1.4. Problématique : la question du pronostic <u>dans</u> l'insuffisance cardiaque</b>	<b>87</b>
<b>PARTIE 2 : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : FACTEURS DE RISQUE, FACTEURS PRONOSTIQUES ET INTERVENTIONS DANS L'IC – ASPECTS EXPERIMENTAUX</b>	<b>92</b>
<b>2.1. Evaluer la valeur pronostique des marqueurs de fibrose chez les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque dans l'évolution d'une hypertension artérielle</b>	<b>93</b>
<b>2.2. Décrire la survie et identifier les facteurs pronostiques chez les insuffisants cardiaques</b>	<b>110</b>
2.2.1. La mortalité globale et les facteurs pronostiques à très long terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite	110
2.2.2. La mortalité globale et les facteurs pronostiques à 1 an dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	136
<b>2.3. Impact d'interventions sur le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque</b>	<b>175</b>
<b>PERSPECTIVES</b>	<b>212</b>
<b>3.1. Perspectives en santé publique et en soins</b>	<b>212</b>
<b>3.2. Perspectives en recherche</b>	<b>214</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>217</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>218</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>236</b>
<b>LISTE DES PUBLICATIONS</b>	<b>246</b>

Articles publiés ou soumis

246

Communications Orales ou Affichées

246

## Liste des Figures

<b>Figure 1.</b>	<b>Loi de Sarling</b>	<b>16</b>
<b>Figure 2.</b>	<b>Modèle d'Evans <sup>230</sup></b>	<b>90</b>
<b>Figure 3.</b>	<b>Modèle complet de prévention des maladies chroniques <sup>231</sup></b>	<b>91</b>

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.</b>	<b>Critères de la Framingham Heart Study pour définir l'insuffisance cardiaque <sup>45</sup></b>	<b>22</b>
<b>Tableau 2.</b>	<b>Critères de Boston pour définir l'insuffisance cardiaque <sup>46</sup></b>	<b>23</b>
<b>Tableau 3.</b>	<b>Stade de l'insuffisance cardiaque selon le score cardiaque de Gothenburg <sup>47</sup></b>	<b>24</b>
<b>Tableau 4.</b>	<b>Définition de l'insuffisance cardiaque selon le score clinique d'insuffisance cardiaque (heart failure clinical score) <sup>49</sup></b>	<b>25</b>
<b>Tableau 5.</b>	<b>Incidence de l'insuffisance cardiaque aux Etats Unis et en Europe : résultats des principales études retrouvées dans la littérature</b>	<b>37</b>
<b>Tableau 6.</b>	<b>Prévalence de l'insuffisance cardiaque : résultats des principales études retrouvées dans la littérature</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 7.</b>	<b>Survie des patients en insuffisance cardiaque</b>	<b>56</b>
<b>Tableau 8.</b>	<b>Principaux facteurs pronostiques du décès chez les patients en insuffisance cardiaque retrouvés dans la littérature</b>	<b>65</b>

# INTRODUCTION

Les données épidémiologiques sont indispensables pour guider la décision médicale, mais aussi l'utilisation et l'allocation des ressources du système de santé. Elles sont aussi importantes dans la planification d'études prospectives pour évaluer les interventions thérapeutiques et plus globalement la prise en charge, ou pour mieux cibler les populations spécifiques en fonction du risque qu'elles encourent.

Le manque de données épidémiologiques associé à l'hétérogénéité et au manque de clarté des définitions proposées pour l'insuffisance cardiaque expliquent en partie pourquoi l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque est encore mal comprise. Néanmoins, de nos jours, l'insuffisance cardiaque est reconnue comme l'un des plus importants problèmes de santé publique, tant en termes de morbidité, de mortalité, que de coût pour la société. Avec des populations vieillissantes dans les pays industrialisés, l'insuffisance cardiaque risque de compter parmi les problèmes de santé publique majeurs encore longtemps. A partir des données de l'étude de Framingham, Lloyd-Jones <sup>1</sup> montre que le risque de développer une insuffisance cardiaque sur la vie entière avoisine les 20% après 40 ans. L'étude de Stewart <sup>2</sup> montre que le risque de décéder d'une insuffisance cardiaque est plus important que celui de décéder d'un cancer du côlon, de la vessie, ou de la prostate chez les hommes. Ainsi, le pronostic de l'insuffisance cardiaque est sombre avec une mortalité à 5 ans qui, ajustée sur l'âge, avoisine les 50% <sup>3,4</sup>. Pourtant, des interventions efficaces existent, qu'elles soient médicamenteuses, chirurgicales, ou basées sur l'implantation de dispositifs médicaux. De la même manière, des interventions complexes reposant sur l'éducation thérapeutique ou sur des accompagnements composés de case management ou de disease management, et la mise en place d'unités spécialisées dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ont fait preuve de leur efficacité.

Dans ce travail de thèse, qui se décline en 2 parties, nous avons dans un premier temps cherché à faire un état de l'art sur l'historique de ce syndrome, ses définitions, et les questions

épidémiologiques de sa fréquence, de ses facteurs de risque, de son pronostic, et des facteurs pronostiques associés à la mortalité. Ensuite, dans une deuxième partie, nous présentons les résultats de nos travaux qui se déclinent autour de 3 axes :

-1/ Evaluer la valeur pronostique des marqueurs de fibrose chez les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque (IC) dans l'évolution d'une hypertension artérielle

A travers cet axe, nous avons notamment cherché à explorer le caractère délétère de l'hypertrophie cardiaque avant même que l'état de santé des patients ne permette de diagnostiquer une insuffisance cardiaque, en particulier chez les patients souffrant d'hypertension artérielle.

2/ Décrire la survie et identifier les facteurs pronostiques de l'IC, chez les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) d'une part, et chez les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) d'autre part.

3/ Evaluer l'impact d'interventions sur le pronostic des patients atteints d'IC. Deux types d'intervention ont été évalués : la prise en charge en unité spécialisée (UTIC) et la prise en charge par un réseau de soins (ICALOR).

Ces travaux ont fait l'objet des articles suivants

Article 1 (Publié)	p. 90
Article 2 (En préparation)	p. 107
Article 3 (Soumis)	p. 132
Article 4 (Publié)	p. 171
Article 5 (Accepté)	p. 178
Article 6 (Publié)	p. 232

# **PARTIE 1 : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : HISTORIQUE, DEFINITIONS, ET EPIDEMIOLOGIE – ASPECTS BIBLIOGRAPHIQUES**

L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe pour lequel il convient de revenir sur la genèse des connaissances médicales et scientifiques afin de mieux l'appréhender. La première sous-partie présente ces éléments en 4 chapitres. Le premier chapitre détaille les points clés dans l'évolution historique de la compréhension de ce syndrome. La complexité de ce syndrome réside également dans les difficultés à s'accorder sur une définition consensuelle, notamment selon les finalités visées, c'est à dire dans le champ de la recherche ou dans celui du soin. La fin du premier chapitre est consacrée à la fréquence de l'IC et à ses étiologies et facteurs de risque. Ensuite, afin de mieux cerner les champs qui appellent des recherches complémentaires, nous détaillons dans le deuxième chapitre les éléments de connaissance épidémiologique de ce syndrome, en termes de pronostic et de facteurs pronostiques. Le troisième chapitre est dédié aux interventions améliorant le pronostic. Enfin, la problématique autour du pronostic dans l'insuffisance cardiaque est développée dans le quatrième chapitre de cette première partie.

## ***1.1. L'insuffisance cardiaque : origines, définitions, fréquence et facteurs de risque***

L'insuffisance cardiaque peut être assimilée à un syndrome qui regroupe un large spectre de symptômes et de signes suffisamment hétérogènes pour couvrir l'étendue de ses différentes présentations cliniques. Pour mieux comprendre la diversité de ses présentations, et les différentes réflexions qui ont conduit à ses définitions, nous en avons retracé les origines, à travers l'étude de textes historiques, que nous présentons dans le premier chapitre de cette partie. Dans le deuxième chapitre, nous présentons les principales définitions retrouvées dans la littérature pour l'insuffisance cardiaque que l'on se place dans une finalité de recherche ou de soins. Enfin, nous présentons les données épidémiologiques retrouvées dans la littérature en termes de fréquence (incidence, prévalence) et de facteurs de risque afin de mieux caractériser l'importance de ce syndrome en Europe et aux Etats Unis.

### 1.1.1. Origines de la reconnaissance du syndrome d'insuffisance cardiaque

Les progrès historiques dans la compréhension du syndrome d'insuffisance cardiaque depuis le V<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, peuvent, selon Katz <sup>5</sup>, se décliner en neuf paradigmes successifs : un syndrome clinique ; un trouble circulatoire ; une altération de l'architecture du cœur défaillant ; une hémodynamique anormale ; une rétention hydrosodée ; des anomalies biochimiques, une carence énergétique, un défaut de contractilité, une stimulation neurohormonale ; une hypertrophie inadaptée ; une génomique prédisposante ; une épigénétique favorisante.

Entre le V<sup>ème</sup> et le III<sup>ème</sup> siècle avant notre ère, des textes attribués à Hippocrate rapportent des patients avec le souffle court, des œdèmes et une anasarque <sup>6</sup>. Néanmoins, le manque de spécificité de ces signes laisse penser que certains de ces patients ne souffraient pas d'insuffisance cardiaque. Le problème majeur de l'époque est l'absence de fondement physiopathologique sur lequel s'appuyer pour définir l'insuffisance cardiaque. Les travaux réalisés par Hérophilus et Erasistratus



au cours de leurs premières dissections cardiaques en Alexandrie au III<sup>ème</sup> siècle avant notre ère leur ont permis de comprendre le caractère contractile du cœur et le rôle des valves cardiaques. Néanmoins, la compréhension de l'insuffisance cardiaque se heurtait à l'absence de visibilité sur la fonction de pompe cardiaque qui permettait au sang de circuler dans l'organisme. Ces travaux ont toutefois influencé ceux de Galien, médecin grec vivant dans l'empire romain au II<sup>ème</sup> siècle, qui ont été la référence dans le monde occidental pendant plus de 1 500 ans. Galien a décrit la diminution du volume ventriculaire pendant la systole et le rôle des valves cardiaques ; néanmoins, il considérait plus le cœur comme une source de chaleur que comme une pompe. Il avait eu l'occasion de palper le pouls artériel mais l'attribuait plus à la transmission des battements cardiaques à travers les parois artérielles qu'au flux sanguin dans la lumière de l'artère <sup>7</sup>.

Ce n'est qu'à partir du XVII<sup>ème</sup> siècle <sup>8</sup>, grâce aux travaux de Harvey, que l'on a pu comprendre les manifestations cliniques de l'insuffisance cardiaque. Ce dernier a été le premier à décrire la circulation du sang oxygéné des poumons vers le cœur gauche puis du cœur gauche vers la périphérie, et du sang désoxygéné de la périphérie au cœur droit puis du cœur droit vers les poumons, tout cela en circuit fermé. En se basant sur ces découvertes, Rivière<sup>9</sup>, Mayow<sup>10</sup>, Lancisi<sup>11</sup> et Vieussens<sup>12</sup> ont ensuite largement contribué à décrire la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, pour décrire les altérations architecturales du cœur défaillant, Lancisi distinguait dès 1707 la dilatation, dans laquelle la taille de la cavité cardiaque était accrue, de l'hypertrophie, dans laquelle l'épaisseur de la paroi cardiaque était augmentée <sup>11</sup>. En 1759, Morgagni établissait un lien entre la surcharge hémodynamique et l'hypertrophie cardiaque <sup>13</sup>. Corvisart a ensuite constaté que l'impact pronostique de la dilatation cardiaque (hypertrophie excentrique) était plus délétère que celui de l'hypertrophie concentrique <sup>14</sup> ; ce qui a conduit Flint à suggérer que l'hypertrophie était un processus d'adaptation qui protégeait le patient des effets de la dilatation cardiaque <sup>15</sup>. Néanmoins, à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, les travaux d'Osler et d'autres ont permis de montrer que l'hypertrophie elle-même était délétère <sup>16</sup>.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, le physiologiste Starling a démontré, à travers la loi qui porte son nom (Figure 1), que l'augmentation du volume télédiastolique augmentait le débit cardiaque<sup>17, 18</sup>, ce qui a considérablement perturbé la compréhension par les cliniciens de l'aspect délétère la dilatation cardiaque dans l'insuffisance cardiaque. Pendant une soixantaine d'années, il a été enseigné que le cœur de l'insuffisant cardiaque fonctionnait sur la partie descendante de la courbe de Starling (Figure 1), où l'augmentation du volume télédiastolique conduit à une diminution du débit cardiaque<sup>19</sup>. Néanmoins, Katz a démontré en 1965 qu'il était impossible pour un cœur de fonctionner dans un état stable sur la partie descendante de la courbe de Starling<sup>20</sup>. Le rôle des anomalies hémodynamiques a été central dans la compréhension de l'insuffisance cardiaque jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle.

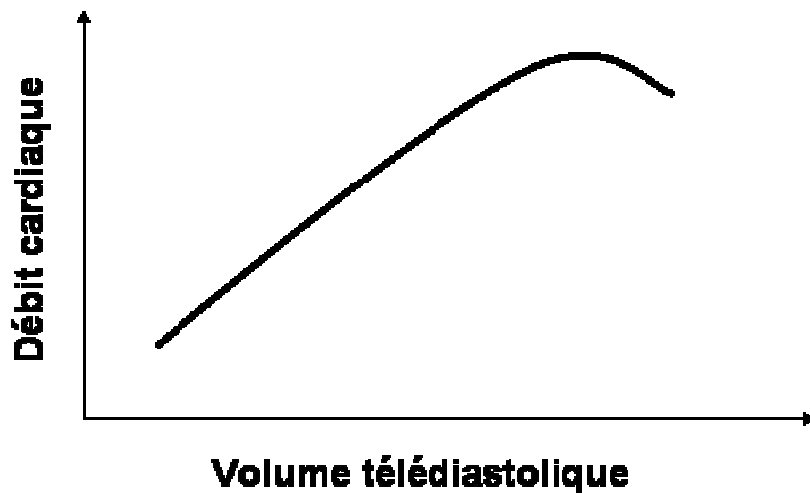


Figure 1. Loi de Starling

La rétention hydrosodée est restée au premier plan du tableau clinique de l'insuffisance cardiaque depuis Hippocrate jusqu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle, occasionnant des dyspnées majeures et une anasarque telles qu'elles ne sont quasiment plus observées aujourd'hui. Même si la rétention hydrosodée a été proposée comme explication des œdèmes dès le XVI<sup>ème</sup> siècle, il n'y a pas eu de moyen thérapeutique de les traiter avant le XX<sup>ème</sup> siècle. En 1920, Saxl et Heilig ont découvert accidentellement les propriétés diurétiques d'un mercure naturel, administré pour traiter une

maladie cardiaque syphilitique <sup>21</sup>. Les efforts de recherche consécutifs à cette découverte pour développer de puissants diurétiques oraux se sont focalisés sur la physiologie rénale, et ont abouti dans les années 50 et 60 à l'avènement des diurétiques thiazidiques puis des diurétiques de l'anse. L'usage des diurétiques a permis d'améliorer considérablement les symptômes liés à l'insuffisance cardiaque, tout en diminuant la postcharge cardiaque, mais sans pour autant agir sur les causes de la maladie. C'est pourquoi, par la suite, les recherches se sont recentrées sur le cœur. Les recherches en biochimie ont également contribué à comprendre les mécanismes de l'insuffisance cardiaque, notamment en expliquant la carence énergétique par défaut de phosphocréatine et d'adénosine triphosphate dans les tissus cardiaques. En 1955, Sarnoff a démontré que le cœur pouvait passer d'une partie à l'autre de la courbe de Starling (Figure 1), ce qui a permis de clarifier le rôle de la contractilité myocardique dans la régulation de la performance cardiaque <sup>22</sup>. A la fin des années 60, Braunwald a montré que la contractilité myocardique était réduite chez les patients en insuffisance cardiaque chronique <sup>23</sup>. Pendant la même période, ont été élucidés les mécanismes biochimiques de contraction du myocarde, impliquant le calcium et la troponine, protéine régulatrice, comme déterminants majeur de la contractilité myocardique <sup>24</sup>. Ces avancées scientifiques ont fait le lit de recherches thérapeutiques concernant les médicaments inotropes positifs, comme la digitaline, dont l'usage sur le long terme n'a finalement pas fait preuve d'efficacité en termes de mortalité, voire même s'est révélé dangereux <sup>25</sup>. L'importance de l'altération du remplissage dans l'histoire de l'insuffisance cardiaque n'a été reconnue qu'à partir des années 80, lorsque l'échocardiographie et la ventriculographie ont permis de documenter les troubles de la relaxation cardiaque. Malheureusement, les efforts visant à améliorer le remplissage ventriculaire et le pronostic des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée sont restés vains : les résultats des essais CHARM-preserved <sup>26</sup>, I-PRESERVE <sup>27</sup> et PEP-CHF <sup>28</sup> testant l'efficacité du candésartan de l'ibésartan, et du perindopril se sont révélés négatifs en termes de morbi-mortalité. En 1983, Harris a montré l'effet délétère des réponses neurohormonales au débit cardiaque diminué.

Même si ces réponses neurohormonales, en particulier la vasoconstriction, l'augmentation de la rétention hydrosodée et la stimulation adrénérgique paraissent adaptées au maintien d'un débit cardiaque dans les situations d'exercice physique ou d'hémorragie, elles deviennent néfastes si elles se maintiennent dans l'insuffisance cardiaque. L'impact d'agents vasodilatateurs, visant à inhiber les effets de la vasoconstriction qui augmentent la dépense énergétique cardiaque et diminuent le débit, sur le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque a été étudié par Cohn <sup>29-31</sup>. Malgré une amélioration hémodynamique à court terme par réduction de la postcharge, seulement certains vasodilatateurs prolongent la survie et certains aggravent même le pronostic à long terme. L'important effet bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, démontré pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1987 avec l'essai CONSENSUS I <sup>32</sup> testant l'enalapril suggère que son effet bénéfique n'est pas seulement lié à une diminution de la postcharge.

A la fin des années 80, les thérapies médicamenteuses utilisées dans l'insuffisance cardiaque avaient fait preuve d'une efficacité telle qu'il était souvent admis qu'une utilisation judicieuse des diurétiques, des vasodilatateurs, et des inotropes positifs pouvait résoudre la plupart des symptômes observés dans l'insuffisance cardiaque. A cette époque, avant que les essais ne mettent en exergue le mauvais pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque, de nombreux experts ne reconnaissaient pas le caractère progressif de ce syndrome. Néanmoins, la réduction de l'insuffisance cardiaque à un simple trouble hémodynamique associé à une rétention hydrosodée a été compromise par la démonstration de l'effet délétère d'agents vasodilatateurs à action directe sur le pronostic des patients à long terme. De plus, le rôle central de la baisse de contractilité myocardique a été remis en cause quand l'effet délétère des inotropes positifs et l'effet bénéfique de certains inotropes négatifs comme les bêtabloquants <sup>33</sup> chez ces patients ont été mis en évidence. Les explications de ces éléments, allant à l'encontre de l'intuition clinique, ont commencé à émerger en 1990 lorsque l'exploration des effets délétères de l'hypertrophie cardiaque a été reconsidérée. Dès 1950, Meerson, après avoir examiné la réponse hypertrophique à une surcharge

hémodynamique dans la continuité des travaux d'Osler plus d'un demi-siècle auparavant <sup>16</sup>, a déduit que cette hypertrophie induite par une surcharge était à la fois bénéfique et délétère <sup>34</sup>. Les effets bénéfiques de l'hypertrophie cardiaque ont été démontrés dans le cadre de la réponse au stress pariétal induit par la sténose aortique <sup>34-36</sup>. Ces travaux ont aussi permis de montrer que la détérioration du cœur dans l'insuffisance cardiaque n'était pas seulement liée à une surcharge prolongée, mais aussi à un entretien de l'hypertrophie cardiaque par elle-même <sup>37</sup>. Cette hypertrophie pathologique a connu un regain de considération majeur suite aux travaux de Pfeffer qui a montré, en 1985, que la dilatation cardiaque progressive par remodelage était ralentie par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II <sup>38</sup>. Dans la même période, des preuves de la modification du signal de prolifération par ces médicaments, en plus de leurs effets vasodilatateurs, ont émergé <sup>39</sup>. Ainsi, ces éléments, ajoutés au fait que la surcharge hémodynamique conduit à la détérioration cardiaque, ont permis de comprendre comment la réponse hypertrophique du myocarde pouvait être aussi bien bénéfique que délétère <sup>40</sup>.

Les avancées dans la compréhension de l'insuffisance cardiaque ces dernières années ont conduit les chercheurs à explorer les aspects génétiques, par l'identification de mutations impliquées dans la genèse de certaines cardiomyopathies familiales <sup>41</sup>, et épigénétiques, par la mise en évidence du rôle des microARNs dans la régulation de l'hypertrophie cardiaque <sup>42, 43</sup>. Ces avancées ont permis d'ouvrir de nouvelles perspectives de recherche thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

Les différents paradigmes ayant permis de mieux comprendre l'insuffisance cardiaque décrits dans ce chapitre montrent la complexité de ce syndrome. Ont d'abord été considérées les altérations cliniques comme la dyspnée, les œdèmes et l'anasarque, témoins d'une rétention hydrosodée mise en évidence ultérieurement par la découverte de l'effet bénéfique de diurétiques. Ensuite, la description anatomique des effets délétères de la dilatation et de l'hypertrophie du cœur défaillant,

même si cette dernière a d'abord été considérée bénéfique, ont élucidé un peu mieux les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome. Puis, la mise en évidence d'une hémodynamique anormale, d'anomalies biochimiques, d'une carence énergétique, d'un défaut de contractilité, et d'un effet délétère du mécanisme initialement compensatoire de la stimulation neurohormonale ont permis des avancées thérapeutiques majeures. Le caractère inadapté de l'hypertrophie cardiaque a été confirmé devant la mise en évidence de l'aspect autoentretenu du remodelage cardiaque. Enfin, les progrès les plus récents en termes de génomique et d'épigénétique laissent espérer des améliorations thérapeutiques innovantes. Ainsi, ces évolutions historiques révèlent la multiplicité des troubles à l'origine de l'insuffisance cardiaque. Néanmoins, cette complexité soulève la question de sa définition, que nous détaillons dans le chapitre suivant.

### 1.1.2. Définitions de l'insuffisance cardiaque

Comme nous l'avons signalé dans notre revue de la littérature <sup>44</sup>, on retrouve de nombreuses définitions de l'insuffisance cardiaque, et un manque d'algorithme de référence consensuel pour poser un diagnostic d'insuffisance cardiaque. Ces définitions, essentiellement basées sur l'existence de signes cliniques, et la positivité d'examens échographiques ou biologiques, reposent sur différentes logiques. Ainsi, les définitions de ce syndrome, s'appuient sur les symptômes, sur les étiologies, sur son caractère aigu ou chronique, ou encore sur leur finalité de recherche ou de soin. En effet, les préoccupations dans le domaine de la recherche et dans le domaine du soin conduisent les médecins à utiliser des cadres nosologiques sensiblement différents que nous présentons dans ce chapitre.

#### *1.1.2.1. Définitions utilisées dans une finalité recherche*

La finalité des chercheurs qui s'intéressent à l'insuffisance cardiaque est d'utiliser une définition

qui limite les biais de classement, en augmentant l'homogénéité des échantillons décrits et des groupes comparés, garante de la validité interne de l'étude, tout en restant proche des définitions utilisées dans le soin, afin d'accroître la validité externe de l'étude. Dans ce chapitre, nous présentons les définitions de l'insuffisance cardiaque les plus utilisées dans le domaine de la recherche.

A partir de l'étude de cohorte populationnelle de Framingham, McKee a proposé une des définitions les plus utilisées en recherche de l'insuffisance cardiaque qui repose sur la présence d'au moins 2 critères majeurs ou la présence d'un critère majeur et d'au moins deux critères mineurs (voir Tableau 1). La perte de poids de plus de 5 kg dans les 5 jours suivants l'instauration du traitement est considérée à la fois comme un critère mineur et majeur.

<b>Critères majeurs</b>	<b>Critères mineurs</b>
Dyspnée nocturne paroxystique ou orthopnée	Œdèmes des chevilles
Turgescence jugulaire	Toux nocturne
Râles pulmonaires	Dyspnée à l'effort
Cardiomégalie	Hépatomégalie
Œdème aigu du poumon	Epanchement pleural
Galop B3	Diminution de la capacité vitale d' $\frac{1}{3}$ par rapport au maximum
Pression veineuse > 16 cm eau	Tachycardie $\geq$ 120 bpm
Temps de circulation $\geq$ 25 secondes	
Perte de poids $\geq$ 5 kg dans les 5 jours suivant l'instauration du traitement	

Tableau 1. Critères de la Framingham Heart Study pour définir l'insuffisance cardiaque <sup>45</sup>

En 1985, Carlson <sup>46</sup> a affiné cette définition binaire, en proposant une définition probabiliste de l'insuffisance cardiaque avec le score de Boston. Il s'agissait de constituer un score à partir de la présence d'un certain nombre de symptômes et signes recueillis lors de l'interrogatoire et des examens clinique et radiologiques des patients. Ce score permettait de classer les individus en insuffisance cardiaque certaine (score entre 8 et 12), probable (score entre 5 et 7), ou improbable (score  $\leq$  4) (voir Tableau 2).



<b>Critères</b>	<b>Score</b>
<i>Catégorie I : Interrogatoire</i>	
Dyspnée de repos	4
Orthopnée	4
Dyspnée paroxystique nocturne	3
Dyspnée à la marche sur terrain plat	2
Dyspnée à la marche en montée	1
<i>Catégorie II : Examen clinique</i>	
Fréquence cardiaque 91-110 bpm (>110 bpm)	1(2)
Élévation de la pression jugulaire > 6 cm H <sub>2</sub> O (+ Hépatomégalie ou OMI)	2(3)
Crépitations pulmonaires des bases (ou plus)	1(2)
Sibilants	3
Galop B3	3
<i>Catégorie III : Radiographie de thorax</i>	
Œdème pulmonaire alvéolaire	4
Œdème pulmonaire interstitiel	3
Epanchement pleural bilatéral	3
Indice Cardiothoracique $\geq 0.5$	3
Redistribution des volumes pulmonaires hauts	2

Tableau 2. Critères de Boston pour définir l'insuffisance cardiaque<sup>46</sup>

De manière concomitante, Eriksson a proposé, à partir de la cohorte populationnelle et générationnelle des individus suédois nés en 1913, la classification de Gothenburg des patients atteints d'insuffisance cardiaque en 4 stades de gravité croissante<sup>47, 48</sup>, décrits dans le Tableau 3.

<b>Critère cardiaque</b>	<b>Score cardiaque</b>
<b>(Somme des scores des critères présents)</b>	
Antécédent de coronaropathie ou d'angor <1 an (≥1 an)	1(2)
Œdèmes des membres inférieurs en fin de journée	1
Dyspnée nocturne	1
Râles pulmonaires	1
FA (fibrillation atriale) à l'ECG	1

<b>Stades</b>	<b>Conditions</b>
0	Absence d'antécédent Absence de signes Absence de traitement
1	Score cardiaque >0
2	Score cardiaque >0 & Dyspnée OU Score cardiaque > 0 & (Diurétiques OU Digitaliques)
3	Score cardiaque > 0 & dyspnée & (Diurétiques ou Digitaliques)
4	Décès

Tableau 3. Stade de l'insuffisance cardiaque selon le score cardiaque de Gothenburg <sup>47</sup>

Dans le cadre des études NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) conduites

aux Etats Unis, une autre définition, inspirée des critères de Framingham et basée sur le score clinique d'insuffisance cardiaque, a été proposée en 1992. Un score, établi selon les critères définis dans le Tableau 4, et supérieur ou égal à 3 définissait l'insuffisance cardiaque <sup>49</sup>.

<b>Critères cliniques</b>	<b>Score</b>
<i>Dyspnée/Difficultés respiratoires</i>	
En courant ou en montée	1
En marchant à plat	1
Arrêt nécessaire pour reprendre son souffle à la marche normale	2
Arrêt nécessaire pour reprendre son souffle en montée après 100 mètres	2
<i>Examen clinique</i>	
Fréquence cardiaque 91 – 110 bpm	1
Fréquence cardiaque >110 bpm	2
Râles pulmonaires / Crépitants des bases	1
Râles pulmonaires / Crépitants dans tout le poumon	2
Turgescence jugulaire isolée	1
Turgescence jugulaire + (œdèmes des membres inférieurs ou hépatomégalie)	2
<i>Radiographie thorax</i>	
Céphalisation des vaisseaux pulmonaires	1
Œdème interstitiel	2
Œdème alvéolaire + épanchement pleural	3
Œdème interstitiel + épanchement pleural	3

Tableau 4. Définition de l'insuffisance cardiaque selon le score clinique d'insuffisance cardiaque (heart failure clinical score) <sup>49</sup>

L'ensemble des définitions de l'IC qui ont été proposées est basé sur un socle commun ; elles se distinguent essentiellement par les cotations attribuées aux différents critères. Certains travaux se

sont intéressés à la comparaison de validité de construit et de prédiction de certains de ces scores <sup>50</sup>. La difficulté principale pour évaluer la validité de construit est qu'il n'existe pas de critère unique de référence (gold standard) permettant de classer les individus comme ayant ou n'ayant pas d'insuffisance cardiaque. Lorsque les individus étaient classés en 'insuffisants cardiaques' ou non, à partir d'un certain nombre de critères (masse ventriculaire, fraction d'éjection du ventricule gauche, diamètre systolique de l'oreillette gauche, difficultés rapportées par les patients de mobiliser les membres inférieurs, score évaluant ces difficultés, test des 6 minutes de marche), la validité de construit était meilleure pour les scores de Boston et de Framingham que pour le score de Gothenburg et pour la définition de l'insuffisance cardiaque proposée par la Société Européenne de Cardiologie, et détaillée dans le chapitre suivant. De la même manière, les scores de Boston et de Framingham avaient une meilleure capacité à discriminer les individus sur leur mortalité cardiovasculaire.

#### *1.1.2.2. Définitions à finalité de soins*

Afin de guider et d'homogénéiser les pratiques médicales, des recommandations ont été publiées par les sociétés savantes de cardiologie européennes (Société Européenne de Cardiologie et Sociétés nationales européennes affiliées) et américaines (American Heart Association et American College of Cardiology), qui ont proposé des définitions de l'insuffisance cardiaque. Dans ce chapitre, nous les présentons et examinons leurs similitudes et leurs différences.

Selon les dernières recommandations européennes <sup>51</sup>, l'insuffisance cardiaque se définit par une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur, l'empêchant de délivrer la quantité d'oxygène nécessaire au métabolisme des tissus, malgré des pressions de remplissage normales (ou aux frais d'une augmentation des pressions de remplissage). Les recommandations américaines <sup>52</sup> adoptent une définition plus centrée sur l'organe cardiaque puisqu'elles définissent l'insuffisance cardiaque comme un syndrome clinique complexe qui résulte de toute forme d'altération structurelle ou

fonctionnelle du cœur qui empêche le ventricule de se remplir ou d'éjecter du sang, tout en détaillant les conséquences de ces altérations en termes de limitation de l'activité physique.

Les sociétés savantes de cardiologie américaines (American Heart Association et American College of Cardiology) et européennes (European Society of Cardiology et sociétés affiliées à cette dernière) s'accordent sur les symptômes et signes qui caractérisent ce syndrome : dyspnée, fatigue, œdèmes périphériques et pulmonaire, liés à une rétention hydrosodée. Néanmoins, seules les sociétés de cardiologie européennes mettent l'accent sur le caractère non discriminant de ces symptômes et signes cliniques, qui impose de les interpréter à la lumière des antécédents des patients et des résultats des explorations complémentaires pour pouvoir poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Par exemple, la présence de symptômes comme l'orthopnée et les accès de dyspnée paroxystique nocturne, et de signes cliniques comme la turgescence jugulaire, l'élargissement cardiaque, et un troisième bruit à l'auscultation cardiaque ont une spécificité comprise entre 70 et 90% et une sensibilité comprise entre 11 et 55% pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque <sup>53</sup>. Les résultats des examens complémentaires comme l'électrocardiogramme, la radiographie de thorax, le dosage de l'hémoglobine, ou le bilan hydro électrolytique ne sont pas plus spécifiques de l'insuffisance cardiaque <sup>54</sup>. Une concentration sanguine normale en peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) permet dans la plupart des cas (sauf en cas d'obésité) d'éliminer le diagnostic d'insuffisance cardiaque, puisqu'ils sont sécrétés en très grande quantité uniquement par le cœur de l'insuffisant cardiaque <sup>55</sup>. L'échographie cardiaque transthoracique permet de confirmer le diagnostic tout en caractérisant les structures et fonctions valvulaires et myocardique <sup>54</sup>.

Les sociétés savantes européennes et américaines définissent l'IC en utilisant les cinq premiers paradigmes décrits par Arnold Katz <sup>5</sup>. Seules les sociétés savantes de cardiologie américaines s'inscrivent également dans le paradigme de l'hypertrophie inadaptée. Par ailleurs, elles accordent une place importante au caractère progressif de l'insuffisance cardiaque en s'appuyant sur les

modifications structurales de dilatation par augmentation de diamètre des cavités et d'hypertrophie par épaissement des parois myocardiques pour expliquer l'antériorité du remodelage ventriculaire à l'apparition des symptômes de plusieurs mois à plusieurs années, et sa persistance après l'apparition des symptômes, contribuant ainsi à les aggraver en dépit des traitements. Leur définition de l'insuffisance cardiaque évoque l'existence d'un continuum dans les altérations structurelles cardiaques qui commencent bien avant le début des symptômes de la maladie, et se poursuivent jusqu'au décès. C'est ce qui leur permet en partie de justifier le développement de leur propre classification en 4 stades de la maladie, dont les deux premiers ne sont pas à proprement parler de l'insuffisance cardiaque ; il s'agit de stades infra cliniques caractérisant les patients susceptibles de développer une insuffisance cardiaque, comme par exemple les patients coronariens, hypertendus ou diabétiques. La classification développée conjointement par l'American College of Cardiology (ACC) et par l'American Heart Association (AHA) de l'insuffisance cardiaque <sup>56</sup> comporte ainsi 4 stades : le stade A correspond à un risque élevé de développer une insuffisance cardiaque (hypertension artérielle, coronaropathies, diabète, antécédents familiaux de cardiomyopathie) ; le stade B correspond à l'insuffisance cardiaque asymptomatique (antécédent d'infarctus du myocarde, dysfonction systolique du ventricule gauche, valvulopathie asymptomatique) ; le stade C correspond à l'insuffisance cardiaque symptomatique (maladie cardiaque structurelle connue, souffle court et fatigue, tolérance réduite à l'activité physique) ; et le stade D correspond à l'insuffisance cardiaque en fin d'évolution, réfractaire (symptômes marqués au repos malgré une thérapie médicamenteuse optimale). Les sociétés savantes américaines caractérisent cette classification par l'impossibilité pour les patients IC de revenir à un stade inférieur. Ceci n'est pas le cas pour la classification symptomatique développée par la New York Heart Association (NYHA) en 4 classes suivantes : classe I (Absence de limitation de l'activité physique), classe II (Légère limitation de l'activité physique, dyspnée, fatigue ou palpitations pour des efforts importants), classe III (Limitation franche de l'activité physique, dyspnée, fatigue ou

palpitations pour des efforts minimales), et classe IV (Limitation absolue de l'activité physique, dyspnée de repos ou orthopnée). Dans cette classification, les patients peuvent passer en un court laps de temps du stade I au Stade IV, ou inversement du stade IV ou stade I, alors que dans la classification proposée par l'ACC/AHA, il est exceptionnel de passer du stade D au stade B. Cette dernière classification, basée sur un modèle linéaire d'évolution, est particulièrement adaptée aux contraintes des études épidémiologiques, en particulier lorsqu'elles s'appuient sur une statistique inférentielle dont le postulat est basé sur une évolution essentiellement linéaire des états de santé.

Plus que sur la progression du remodelage cardiaque, les sociétés européennes s'appuient sur le caractère fluctuant des symptômes et signes pour décrire l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Elles s'attachent à définir les décompensations, le caractère stable, les aspects aigus et chroniques, même si la durée des symptômes n'est pas précisée.

Pour caractériser l'insuffisance cardiaque en fin d'évolution, il existe différents termes, notamment celui d'insuffisance cardiaque avancée et d'insuffisance cardiaque sévère. La façon dont elle est définie est importante puisque cela conditionne le choix de l'option thérapeutique chirurgicale de transplantation cardiaque ou d'assistance circulatoire.

L'insuffisance cardiaque sévère se définit, comme son nom l'indique, par la sévérité des symptômes du patient, essentiellement mesurée par la classification NYHA. Néanmoins, comme nous l'avons précédemment décrit, l'évolution des patients dans cette classification peut se faire dans les deux sens, amélioration ou détérioration, et la sévérité des symptômes à un moment donné n'est pas forcément synonyme de mauvais pronostic.

L'insuffisance cardiaque avancée est définie comme la persistance de symptômes limitants, malgré une prise en charge thérapeutique avec des traitements ayant fait preuve de leur efficacité, ce qui semble correspondre au stade D de la classification américaine. Néanmoins, une définition précise de l'insuffisance cardiaque avancée soulève un certain nombre de difficultés ou de questions, comme l'indique Norton <sup>57</sup>. La première est de savoir si l'insuffisance cardiaque avancée devrait

être définie sur des symptômes débilissants et une perte de qualité de vie ou uniquement sur une mortalité accrue ; ceci revêt une importance particulière lorsque l'on sait que l'intensité des symptômes et le risque de décès ne sont pas toujours parfaitement corrélés.

Si l'on choisit de définir l'insuffisance cardiaque avancée sur les symptômes débilissants, la non spécificité de ces symptômes pose un problème. D'autre part, un certain nombre de patients qui ne reçoivent pas une prise en charge thérapeutique optimale pourraient être classés à défaut en insuffisance cardiaque avancée. Néanmoins, ces derniers patients entrent dans 2 catégories : celle des patients pour lesquels il existe une sous-utilisation des traitements et chez qui une intensification thérapeutique serait associée à une amélioration des symptômes, et celle des patients pour lesquels la sous-utilisation des traitements est liée à une intolérance et qui ne peuvent donc pas bénéficier d'une prise en charge optimale ; ces derniers correspondent réellement à la définition des patients en insuffisance cardiaque avancée, alors qu'ils ne sont pas considérés comme stade D dans la classification américaine. De plus, les symptômes observés chez les patients peuvent être liés aux traitements eux-mêmes, et des études montrent que l'adressage de ces patients à un spécialiste de l'insuffisance cardiaque permet d'améliorer considérablement leurs symptômes <sup>58</sup>.

Si l'on choisit de définir l'insuffisance cardiaque avancée sur le risque de décès, cela soulève d'autres problèmes. Le premier est qu'il n'y a pas de seuil de risque de décès prédéfini pour étiqueter une personne comme ayant une insuffisance cardiaque avancée. Il n'y a pas non plus de consensus sur le système de prédiction permettant la mesure du risque de décès à utiliser chez les insuffisants cardiaques. On peut par exemple citer 4 systèmes de cotation développés dans l'intention de prédire le risque individuel de décès : le modèle d'insuffisance cardiaque de Seattle (SHS), le système développé à partir des données du registre national américain de l'insuffisance cardiaque aiguë (ADHERE), celui développé par le programme organisé pour initier les traitements de premiers secours aux patients hospitalisés avec une insuffisance cardiaque (OPTIMIZE-HF), et le score de survie dans l'insuffisance cardiaque (HFSS). Le SHS <sup>59</sup> a été développé à partir de



données recueillies sur les patients de l'essai contrôlé randomisé PRAISEI <sup>60</sup>, testant l'efficacité de l'amlodipine vs placebo chez des patients américains ou canadiens avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 30% et une classe NYHA III ou IV, puis validé dans 5 autres cohortes de patients présentant majoritairement une fonction systolique du ventricule gauche altérée, issues d'essais cliniques (ELITE2 <sup>61</sup>, Val-HeFT <sup>62</sup>, RENAISSANCE <sup>63</sup>) ou de patients recrutés lors d'un séjour hospitalier dans une étude observationnelle de cohorte (University of Washington <sup>64</sup>, ou IN-CHF <sup>65</sup>). Le score ADHERE <sup>66</sup> a été développé chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë, définie par une insuffisance cardiaque décompensée sans antécédent d'insuffisance cardiaque ou par une décompensation sur une insuffisance cardiaque chronique préexistante dont les symptômes nécessitent une hospitalisation. Le score OPTIMIZE-HF <sup>67</sup> a été développé à partir de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Le score HFSS <sup>68</sup> a été développé chez des patients en insuffisance cardiaque sévère de moins de 70 ans avec une fraction d'éjection  $\leq 40\%$  adressé dans un centre spécialisé pour évaluer l'indication d'une transplantation cardiaque. Les prédictions du SHS sont basées sur l'âge, le sexe, la classe NYHA, la fraction d'éjection du ventricule gauche, l'étiologie ischémique, la pression artérielle systolique, la dose de diurétique, l'utilisation d'allopurinol et de statines, la natrémie, la cholestérolémie, l'hémoglobine, la proportion de lymphocytes, et l'uricémie <sup>59</sup>. Celles du score ADHERE sont basées sur l'urémie, la pression artérielle systolique, et la créatininémie <sup>66</sup>. Celles du score OPTIMIZE-HF sont basées sur l'âge, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la natrémie, la créatininémie, le fait d'avoir l'insuffisance cardiaque comme motif d'hospitalisation, et l'altération de la fonction ventriculaire <sup>67</sup>. Enfin, celles du HFSS sont basées sur l'origine ischémique de l'insuffisance cardiaque, la fréquence cardiaque, la fraction d'éjection du ventricule gauche, la pression artérielle moyenne, le délai de conduction intraventriculaire, la VO2 max, et la natrémie pour le modèle non invasif <sup>68</sup>.

Les données recueillies pour mesurer le risque de décès dans ces 4 systèmes de cotation sont en général sujettes à une grande variabilité interindividuelle ce qui en fait de meilleurs éléments d'aide

à la décision à l'échelle populationnelle qu'à l'échelle individuelle. De plus, les patients en insuffisance cardiaque, sont souvent affectés par un certain nombre de comorbidités <sup>69, 70</sup> qui peuvent jouer un rôle causal majeur dans leur pronostic vital; il existe donc une difficulté à définir la part de risque de décès liée à l'insuffisance cardiaque elle-même.

Enfin, il existe un certain recouvrement dans les définitions entre l'insuffisance cardiaque avancée et l'insuffisance cardiaque aiguë. Cette dernière représente un large éventail de tableaux cliniques dont l'insuffisance cardiaque au stade NYHA III et IV selon les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie <sup>51</sup>, qui, si l'on s'en tient à une définition basée sur les symptômes débilissants, peut correspondre à une insuffisance cardiaque avancée. L'insuffisance cardiaque aiguë peut également se présenter sous la forme d'une décompensation sur une insuffisance cardiaque chronique suite à un défaut d'observance, ou à l'aggravation d'une comorbidité, comme par exemple une maladie pulmonaire. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque aiguë représente aussi un mode d'entrée dans l'insuffisance cardiaque, notamment chez les patients présentant une insuffisance cardiaque dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde. Ces derniers n'étant pas forcément en insuffisance cardiaque avancée d'emblée, ni même de manière définitive.

Les sociétés américaines et européennes distinguent deux formes d'insuffisance cardiaque, selon la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche calculée par le rapport de la différence entre le volume télédiastolique et le volume télésystolique sur le volume télédiastolique, mesurés à l'échocardiographie. Lorsque cette dernière est diminuée, c'est à dire inférieure à un seuil compris entre 30 et 54% selon les études, comme par exemple en cas de d'augmentation du volume télésystolique, on parle d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER); lorsqu'elle est préservée c'est à dire supérieure à 50%, on parle d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale ou préservée (ICFEP). Néanmoins, une fraction d'éjection préservée peut être associée à des altérations structurelles et fonctionnelles du ventricule gauche ; c'est la raison pour laquelle les

termes d'insuffisance cardiaque systolique ou d'insuffisance cardiaque à fonction systolique réduite pour désigner l'ICFER et d'insuffisance cardiaque diastolique ou d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée pour désigner l'ICFEP ne sont plus utilisés. Le problème réside dans la fixation du seuil qui permet de différencier les 2 formes d'IC, qui peut varier de 30% à 54% selon les études <sup>71-75</sup>. Les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche comprise entre 40 et 50% peuvent être considérés comme des patients avec ICFER et une altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche, ou comme des patients avec une ICFEP <sup>71</sup>. Il n'y a donc pas de seuil pour la fraction d'éjection du ventricule gauche qui fasse consensus pour définir l'ICFEP.

Il paraît également difficile de s'aider de la présence de symptômes pour classer les individus en insuffisance cardiaque en ICFER ou ICFEP car il existe des formes asymptomatiques d'ICFER, dans lesquelles ni dyspnée, ni fatigue, ni rétention hydrosodée ne sont observées. La littérature sur cette forme d'insuffisance cardiaque <sup>71-78</sup> montre qu'environ la moitié des patients présentant une ICFER est asymptomatique, et même plus si l'on considère des formes plus modérées d'ICFER <sup>79</sup>.

En conclusion, il paraît difficile de définir l'insuffisance cardiaque de manière consensuelle et homogène, tant les manifestations cliniques, biologiques, morphologiques, électriques, radiologiques, et fonctionnelles peuvent s'exprimer différemment dans leur forme et dans leur intensité. Nous avons tenté de résumer ces difficultés dans la revue de la littérature, que nous avons publié en 2009 <sup>44</sup>. Pour ce travail de thèse, nous avons retenu de ces aspects, à la fois la distinction entre le caractère aigu et chronique, celle entre l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, et celle sur l'insuffisance cardiaque avancée. Malgré les difficultés relatives à la définition de ce syndrome, le fait de mesurer précisément la fréquence de l'insuffisance cardiaque, apparaît une nécessité devant son importance relative en termes de santé publique, et devant l'augmentation de la prévalence de ses facteurs de risque. Ces aspects épidémiologiques sont traités dans le chapitre suivant.

### 1.1.3. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque : fréquence et facteurs de risque

Un constant déclin du taux de mortalité par maladies cardiovasculaires a été observé aux Etats-Unis entre des années 1970 à 2000<sup>80</sup>. En Europe, la situation est plus contrastée, avec un gradient Est-Ouest et Nord-Sud dans la mortalité par coronaropathies, le premier gradient étant plus important que le second. Ainsi, le déclin de la mortalité par coronaropathies en Europe de l'ouest est observé depuis les années 1980 jusqu'en 2000, alors que, dans la même période, une augmentation de cette mortalité est observée en Europe de l'Est<sup>81, 82</sup>. Les politiques de santé visant à diminuer les maladies cardiovasculaires ont soutenu les démarches de prévention primaire médicalisée ciblant les personnes à haut risque cardiovasculaire de manière efficace, suite à l'essor de nombreux essais concluant à l'efficacité des traitements anti hypertenseurs ou hypolipidémiants dans les années 1960. Ces politiques de santé ont conduit à une meilleure prise en charge et maîtrise de certains facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, ou encore le tabagisme<sup>83</sup>, réduisant ainsi les risques individuels de développer une maladie cardiovasculaire. La diminution des risques individuels a eu un impact mesurable au niveau populationnel, se traduisant par un déclin de l'incidence des coronaropathies<sup>84-86</sup>. De plus, la survie post infarctus du myocarde s'est améliorée, de manière concomitante à l'augmentation du nombre d'interventions thérapeutiques efficaces comme le cathétérisme cardiaque avec pose d'une endoprothèse vasculaire ou les pontages coronariens<sup>80</sup>.

Parallèlement à cette amélioration de la survie dans les suites d'une coronaropathie depuis l'essor de la cardiologie interventionnelle, l'incidence de l'insuffisance cardiaque semble stable depuis les années 1950<sup>87-89</sup>, voire augmente<sup>90, 91</sup> même si certaines études montrent un certain déclin de cet indicateur<sup>92, 93</sup>, en particulier chez les femmes<sup>88</sup>. Cette stabilité relative pourrait être en partie expliquée par un risque de développer une insuffisance cardiaque à distance d'un infarctus du myocarde qui reste important<sup>93</sup> et semble augmenter depuis 1970<sup>94</sup>. De plus, le risque de

développer une insuffisance cardiaque vie entière est de 1 pour 5 <sup>95</sup>. Ainsi, l'insuffisance cardiaque a émergé parmi les problèmes de santé publique les plus importants en ce début de XXI<sup>ème</sup> siècle. Nous avons résumé l'information de la littérature concernant la prévalence, l'incidence, mais aussi les facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque dans notre revue de la littérature publiée en 2009 <sup>44</sup>. Afin de détailler plus précisément ces éléments épidémiologiques, nous présentons les résultats de notre recherche bibliographique dans les 2 sous-chapitres suivants.

### *1.1.3.1. Fréquence de l'insuffisance cardiaque : incidence et prévalence*

Les données épidémiologiques américaines et européennes descriptives d'incidence de l'insuffisance cardiaque sont résumées dans le tableau 5.

Ces 4 dernières décennies, les études américaines descriptives se sont basées sur la définition de l'insuffisance cardiaque selon Framingham, ou sur les résumés de sortie des établissements hospitaliers comportant les codes relatifs à l'insuffisance cardiaque dans la classification internationale des maladies (428xx ou 425xx de la CIM-9 ou I50.x de la CIM-10). A partir d'études de cohorte populationnelles, elles rapportent des taux d'incidence cumulées qui augmentent avec l'âge <sup>96</sup>, indépendamment du sexe <sup>97-100</sup> et de l'origine ethnique <sup>101, 102</sup>, sauf peut-être pour les Afro-américains chez qui l'incidence paraît plus importante que chez les américains d'origine caucasienne <sup>103</sup>. Certains décrivent une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans le temps <sup>104, 105</sup>, d'autres montrent une stabilisation de cet indicateur de morbidité <sup>87, 89</sup>. Enfin, certains décrivent une tendance à la diminution de l'incidence de l'IC dans le temps, comme Levy chez les femmes <sup>88</sup>, et Djoussé <sup>106</sup>. Ce dernier s'est intéressé à une population particulière de médecins hommes (Physician Health Study), et montre une incidence ajustée sur l'âge pour la période 2000-2004 qui retrouve les niveaux de celle de la période 1990-94 après avoir connu un pic sur la période 1995-99.

Tableau 5. Incidence de l'insuffisance cardiaque aux Etats Unis et en Europe : résultats des principales études retrouvées dans la littérature

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (%oPA[IC95%])	Incidence Femmes (%oPA[IC95%])
<b>USA</b>							
McKee PA <sup>97</sup>	1971	N Eng J Med	FHS(28-62 ans en 1948)	Générale	critères de Framingham	29-34 ans : 0,8 35-39 ans : 0,6 40-44 ans : 0,4 45-49 ans : 0,9 50-54 ans : 3,0 55-59 ans : 3,7 60-64 ans : 4,1 65-69 ans : 5,3 70-74 ans : 8,7 75-79 ans : -	29-34 ans : - 35-39 ans : - 40-44 ans : 0,6 45-49 ans : 0,2 50-54 ans : 1,1 55-59 ans : 1,6 60-64 ans : 4,1 65-69 ans : 4,2 70-74 ans : 3,0 75-79 ans : -
Kannel WB <sup>98</sup>	1991	Am heart j	FHS(28-62 ans en 1948) FHS-Offspring (1971 : enfants âgés de 6 à 70 ans et épouses)	Générale	critères de Framingham	45-54 ans : 2 55-64 ans : 4 65-74 ans : 8 75-84 ans : 14 85-94 ans : 54	45-54 ans : 1 55-64 ans : 3 65-74 ans : 5 75-84 ans : 13 85-94 ans : 85
Ho KK <sup>99</sup>	1993	JACC	FHS(28-62 ans en 1948) FHS-Offspring (1971 : enfants âgés de 6 à 70 ans et épouses)	Générale	critères de Framingham	30-39 ans : 0,5 40-49 ans : 0,6 50-59 ans : 3 60-69 ans : 6,2 70-79 ans : 12 80-89 ans : 27	30-39 ans : - 40-49 ans : 0,5 50-59 ans : 2 60-69 ans : 4,5 70-79 ans : 5,5 80-89 ans : 22

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (%oPA[IC95%])	Incidence Femmes (%oPA[IC95%])
<b>USA</b>							
Rodeheffer RJ <sup>100</sup>	1993	Mayo Clin Proc	1981 (âge 0-74 ans) 1982 (âge 0-74 ans)	Générale	CIM-8 Confirmation par critères de Framingham	< 1 an : 2,10 1-44 ans : 0 45-49 ans : 0 50-54 ans : 0 55-59 ans : 0,81 60-64 ans : 1,81 65-69 ans : 4,75 70-74 ans : 9,81	< 1 an : 1,92 1-44 ans : 0 45-49 ans : 0,76 50-54 ans : 0,86 55-59 ans : 2,77 60-64 ans : 5,51 65-69 ans : 16,18 70-74 ans : 9,38
Senni M <sup>89</sup>	1999	Arch Intern Med	2 vagues de recrutement 01-12 1981 01-12 1991	Générale	critères de Framingham légèrement modifiés	1981 : 2,8* [2,2-3,3] 1991 : 2,8 * [2,3-3,3]	
McCullough <sup>104</sup>	2002	J Am Coll Cardiol	Recrutement de 1989 à 1999	Hospitalière	CIM-9, Confirmation sur échantillon aléatoire sur critères de Framingham et NHANES	1989 : 4,0* 1990 : 6,5* 1991 : 6,5* 1992 : 5,0* 1993 : 6,3* 1994 : 5,2* 1995 : 5,9* 1996 : 6,1* 1997 : 6,9* 1998 : 6,3* 1999 : 3,7*	1989 : 3,7* 1990 : 5,6* 1991 : 5,5* 1992 : 4,9* 1993 : 5,7* 1994 : 4,8* 1995 : 5,6* 1996 : 5,7* 1997 : 6,8* 1998 : 5,8* 1999 : 4,2*
Levy D <sup>88</sup>	2002	NEJM	28-62 ans en 1948 Enfants nés en 1971	Générale	critères de Framingham	1950-69 : 6,27*[4,75-7,79] 1970-79 : 5,63*[4,37-6,89] 1980-89 : 5,36*[4,48-6,23] 1990-99 : 5,64*[4,63-6,65]	1950-69 : 4,20*[3,36-5,04] 1970-79 : 3,11*[2,49-3,73] 1980-89 : 2,98*[2,47-3,50] 1990-99 : 3,27*[2,66-3,88]



Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (‰PA[IC95%])	Incidence Femmes (‰PA[IC95%])
<b>USA</b>							
Roger V <sup>87</sup>	2004	JAMA	Entre 1979 et 2000	Générale	Critères de Framingham CIM-9	1979-84 : 3,60* [3,23-3,96] 1985-90 : 3,9*0 [3,54-4,25] 1991-95 : 3,75* [3,40-4,09] 1996-2000 : 3,83* [3,51-4,15]	1979-84 : 2,84* [2,60-3,07] 1985-90 : 2,92* [2,70-3,15] 1991-95 : 2,60* [2,38-2,82] 1996-2000 : 3,15* [2,92-3,38]
Goldberg RJ <sup>96</sup>	2005	Am j med	2000	Patients hospitalisés	CIM-9 Critères de Framingham	1,94 [1,72-2,19]	2,50 [2,26-2,78]
Barker WH <sup>105</sup>	2006	Circulation	1970-74 (>65 ans) 1990-94 (>65 ans)	Patients du plan de santé Kaiser Permanent Northwest Region Health Plan	CIM Critères de Framingham	1970-74 : 8,6* [7,4-9,9] 1990-84 : 11,8* [11,0-12,6]	1970-74 : 11,7* [10,1-13,4] 1990-94 : 12,7* [11,8-13,7]

Notes : \* taux d'incidence ajusté sur l'âge

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (%oPA[IC95%])	Incidence Femmes (%oPA[IC95%])
<b>USA</b>							
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book		Indiens d'Amérique		45-54 ans : 4,6 [2,8-6,4] 55-64 ans : 5,9 [4,0-7,8] 65-74 ans : 6,7 [4,0-9,4]	45-54 ans : 2,8 [1,6-4,0] 55-64 ans : 5,4 [3,9-6,8] 65-74 ans : 13,0 [10,1-15,9]
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	FHS(28-62 ans en 1948) FHS-Offspring (1971 : enfants âgés de 6 à 70 ans et épouses)	Générale	critères de Framingham	45-54 ans : 1,5 [0,8-2,2] 55-64 ans : 3,3 [2,3-4,3] 65-74 ans : 9,2 [7,4-11,0] 75-84 ans : 22,3 [18,8-25,8] 85-94 ans : 43,0 [33,4-52,7]	45-54 ans : 0,8 [0,4-1,3] 55-64 ans : 1,3 [0,7-1,9] 65-74 ans : 4,6 [3,5-5,8] 75-84 ans : 14,8 [12,6-17,0] 85-94 ans : 30,6 [25,8-35,6]
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	Cardiovascular Health Study (CHS)	(≥65 ans)		65-74 ans : 15,4 [12,5-18,4] 75-84 ans : 31,1 [27,6-34,5] 85-94 ans : 62,3 [51,2-73,5]	65-74 ans : 9,1 [7,4-10,9] 75-84 ans : 20,5 [18,2-22,9] 85-94 ans : 45,7 [37,6-53,7]
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) 1987-89 (45-64 ans)	Générale	CIM-9	45-54 ans : 2,3 [1,6-3,0] 55-64 ans : 6,2 [5,5-7,0] 65-74 ans : 14,1 [12,6-15,6] 75-84 ans : 21,3 [13,7-28,8]	45-54 ans : 1,7 [1,2-2,2] 55-64 ans : 4,1 [3,6-4,6] 65-74 ans : 10,6 [9,4-11,8] 75-84 ans : 15,3 [9,2-21,3]

Notes : \* taux d'incidence ajusté sur l'âge

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (‰PA[IC95%])	Incidence Femmes (‰PA[IC95%])
<b>USA</b>							
Djoussé L <sup>106</sup>	2007	Am heart j	Physician health study 1985-2004	Hommes médecins américains	autoquestionnaire		1985-89 : 1,75* [1,42-,209] 1990-94 : 2,12* [1,81-2,43] 1995-99 : 3,27* [2,93-3,61] 2000-04 : 1,96* [1,70-2,22]
Loehr L <sup>102</sup>	2008	Am j cardiol	Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) 1987-89 (45-64 ans)	Générale	CIM-9	Caucasiens 45-49 ans : 2,4 50-54 ans : 5,6 55-59 ans : 8,4 60-64 ans : 14,3 Afro-américains 45-49 ans : 5,2 50-54 ans : 7,2 55-59 ans : 14,0 60-64 ans : 13,4	Caucasiennes 45-49 ans : 1,7 50-54 ans : 3,1 55-59 ans : 4,4 60-64 ans : 7,7 Afro-américaines 45-49 ans : 3,8 50-54 ans : 7,6 55-59 ans : 10,1 60-64 ans : 17,4
Bahrami H <sup>107</sup>	2008	Arch int med	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 2000-2002	Générale	Comité de validation des cas 2 médecins indépendants validaient les cas en aveugle l'un de l'autre	3,1	

Notes : \* taux d'incidence ajusté sur l'âge

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (‰PA[IC95%])	Incidence Femmes (‰PA[IC95%])
<b><u>USA</u></b>							
Curtis LH <sup>108</sup>	2008	Arch Int Med	1991-2003 (âge ≥ 65 ans)	Personnes âgées ≥ 65 ans Prise en charge par Medicare	CIM9	1994 : 36,8* 1995 : 35,9* 1996 : 35,5* 1997 : 36,7* 1998 : 36,0* 1999 : 33,6* 2000 : 34,3* 2001 : 32,9* 2002 : 32,2* 2003 : 32,9*	1994 : 29,2* 1995 : 29,1* 1996 : 28,7* 1997 : 29,3* 1998 : 28,5* 1999 : 27,5* 2000 : 27,5* 2001 : 26,0* 2002 : 26,0* 2003 : 26,4*
Bibbins-Domingo K <sup>103</sup>	2009	N Engl j med	Coronary Artery Risk Development in Young Adult (CARDIA) 1985-86 (18-30ans)	Générale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque CIM-9	Afro-américains : 9 [5-14] Caucasiens : 0 [0-4]	Afro-américaines : 11 [6-17] Caucasiennes : 0,8 [0,0-5,0]

Notes : \* taux d'incidence ajusté sur l'âge

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (‰PA[IC95%])	Incidence Femmes (‰PA[IC95%])
<b><i>Europe</i></b>							
Eriksson H <sup>109</sup>	1989	Eur heart j	1963 (=50 ans)	Générale (Hommes)	Gothenburg	IC Congestive latente 50-54 ans : 1.5 55-60 ans : 4.3 61-67 ans : 10.2 50-67 ans : 5.5 IC Congestive manifeste 50-54 ans : 2.1 55-60 ans : 3.7 61-67 ans : 8.2 50-67 ans : 4.6	
Remes J <sup>110</sup>	1992	Eur heart j	01/06/1986 31/05/1988	Générale	Boston modifiés FHS	Boston 45-54 ans : 1.9 55-64 ans : 3.1 65-74 ans : 8.2 45-74 ans : 3.6 Framingham 45-54 ans : 2.3 55-64 ans : 3.3 65-74 ans : 7.7 45-74 ans : 3.8	Boston 45-54 ans : - 55-64 ans : 1.5 65-74 ans : 2.0 45-74 ans : 1.1 Framingham 45-54 ans : 0.2 55-64 ans : 2.2 65-74 ans : 2.9 45-74 ans : 1.7

Notes : \* taux d'incidence ajusté sur l'âge

Auteur	Année	Journal	Période d'inclusion	Population	Définition IC	Incidence Hommes (‰PA[IC95%])	Incidence Femmes (‰PA[IC95%])
<b><i>Europe</i></b>							
Zannad F <sup>111</sup>	1999	JACC	EPICAL 1994	Patients hospitalisés		20-30 ans : 0,017 [0,003-0,049] 30-40 ans : 0,023 [0,006-0,060] 40-50 ans : 0,164 [0,107-0,241] 50-60 ans : 0,465 [0,347-0,610] 60-70 ans : 0,978 [0,799-1,185] 70-80 ans : 1,480 [1,164-1,855]	20-30 ans : 0,006 [0,000-0,032] 30-40 ans : 0,023 [0,006-0,059] 40-50 ans : 0,019 [0,004-0,057] 50-60 ans : 0,070 [0,030-0,138] 60-70 ans : 0,277 [0,192-0,386] 70-80 ans : 0,575 [0,418-0,772]
Cowie MR <sup>112</sup>	1999	Eur heart j	General practice 06/04/1995 05/12/1996	Générale	ESC-1995	1,4*	1,2*
Bleumink GS <sup>113</sup>	2004	Eur heart j	Rotterdam study 1989-93 (≥55ans)	Générale	ESC-2001	17,6 [15,8-19,5]	12,5 [11,3-13,8]
Gomez-Soto <sup>114</sup>	2011	Int j cardiol	2000-2007	Générale	CIM-9 Critères de Framingham	2000 : 2,96* 2007 : 3,90*	

Notes : \* taux d'incidence ajusté sur l'âge

En Europe, les premières études descriptives populationnelles de l'insuffisance cardiaque ont eu lieu en Suède, et étaient basées sur la définition de Gothenburg de l'insuffisance cardiaque <sup>109</sup>. Elles montraient une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque avec l'âge, quel que soit le stade d'évolution de la maladie. Ces tendances ont été retrouvées en France avec l'étude EPICAL <sup>111</sup> chez les insuffisants cardiaques ICFER avancés, qui montre également que les hommes étaient plus affectés que les femmes. Ce que d'autres études ont confirmé <sup>110, 112, 113</sup>. Une tendance à l'augmentation de l'incidence a également été rapportée <sup>114</sup> entre 2000 et 2007 en Espagne. Néanmoins, une étude récente ayant eu lieu en Grande Bretagne montre le contraire, avec une tendance à la diminution de l'incidence de l'insuffisance cardiaque de 1999 à 2007 <sup>115</sup>.

Les études américaines et européennes décrivant la prévalence de l'insuffisance cardiaque sont résumées dans le tableau 6.

Globalement, les tendances observées sont similaires à celles de l'incidence. Dans les études américaines, menées essentiellement en population générale, la prévalence augmente avec l'âge <sup>98, 99, 101, 116-119</sup>, et avec le temps depuis plusieurs décennies <sup>104, 108</sup>; et elle est plus importante chez les hommes <sup>87</sup>. Les stades les plus précoces de la maladie ont une prévalence plus importante que les stades avancés <sup>120</sup>. Ces tendances pour l'âge <sup>121-123</sup>, le sexe <sup>122, 124</sup>, et le stade <sup>125</sup> se retrouvent en Europe. En Europe, une tendance à la diminution de la prévalence de l'insuffisance cardiaque entre 1999 et 2007 a été relevée en Grande Bretagne par Hawkins <sup>115</sup>.

Tableau 6. Prévalence de l'insuffisance cardiaque : résultats des principales études retrouvées dans la littérature

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Hommes N(%) [IC95%]	Femmes N(%) [IC95%]
<b>USA</b>						
Epstein FH <sup>116</sup>	1965	Ann Intern Med	USA/Michigan	1959-60	0-4 ans : 0 (0) 5-9 ans : 0 (0) 10-19 ans : 0 (0) 20-29 ans : 0 (0) 30-39 ans : 0 (0) 40-49 ans : 4 (0,9) 50-59 ans : 4 (1,2) 60-69 ans : 9 (5,1) 70-79 ans : 4 (4,0) ≥ 80 ans : 4 (15,4)	0-4 ans : 0 (0) 5-9 ans : 0 (0) 10-19 ans : 0 (0) 20-29 ans : 0 (0) 30-39 ans : 2 (0,3) 40-49 ans : 3 (0,6) 50-59 ans : 4 (1,2) 60-69 ans : 11 (5,6) 70-79 ans : 13 (10,9) ≥ 80 ans : 6 (14,0)
Garrison GE <sup>126</sup>	1966	Am j Epidemiol	USA/Georgie	1960-62 (15-74 ans)	Blancs 45-54 ans : 3 (1,2) 55-64 ans : 6 (3,4) 65-74 ans : 8 (6,7)  Noirs 45-54 ans : 1 (0,6) 55-64 ans : 3 (3,5) 65-74 ans : 1 (7,5)	Blanches 45-54 ans : 3 (1,3) 55-64 ans : 1 (0,5) 65-74 ans : 5 (3,5)  Noires 45-54 ans : 1 (0,6) 55-64 ans : 6 (4,7) 65-74 ans : 1 (1,1)



Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Hommes N(%) [IC95%]	Femmes N(%) [IC95%]
<b>USA</b>						
Phillips SJ <sup>118</sup>	1990	Mayo Clin Proc	USA/Minnesota	1986 (≥35 ans)	35-44 ans : 0 (0) 45-54 ans : 0 (0) 55-64 ans : 1 (0,5) 65-74 ans : 5 (2,3) ≥ 75 ans : 12 (6,9)	35-44 ans : 0 (0) 45-54 ans : 1 (0,5) 55-64 ans : 1 (0,5) 65-74 ans : 0 (0) ≥ 75 ans : 21 (8,0)
Kannel WB <sup>98</sup>	1991	Am Heart J	USA/Massachusetts	FHS(28-62 ans en 1948) FHS-Offspring (1971 : enfants âgés de 6 à 70 ans et épouses)	50-59 ans : 166 (0,8) 60-69 ans : 451 (2,3) 70-79 ans : 438 (4,9) 80-89 ans : 190 (9,1)	
Schoken DD <sup>119</sup>	1992	J Am Coll Cardiol	USA	1971	25-54 ans : (0,4) 55-64 ans : (2,2) 65-74 ans : (3,7)	25-54 ans : (0,3) 55-64 ans : (2) 65-74 ans : (3,2)
Ho KK <sup>99</sup>	1993	JACC	USA/Massachusetts		30-39 ans : (0,01) 40-49 ans : (0,15) 50-59 ans : (0,8) 60-69 ans : (2,25) 70-79 ans : (5,15) 80-89 ans : (6,6)	30-39 ans : - 40-49 ans : (0,29) 50-59 ans : (0,8) 60-69 ans : (2,19) 70-79 ans : (4,23) 80-89 ans : (7,9)

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Hommes N(%) [IC95%]	Femmes N(%) [IC95%]
<b>USA</b>						
Mittelmark MB <sup>117</sup>	1993	Am j Epidemiol	USA/Caroline du Nord USA/Maryland USA/Californie USA/Pennsylvanie	Medicare (≥65ans) 1989-1990	65-69 ans : 698 (2,2) 70-74 ans : 724 (1,9) 75-79 ans : 472 (3,2) 80-84 ans : 253 (3,2) ≥ 85 ans : 103 (2,9)	65-69 ans : 1134 (1,2) 70-74 ans : 892 (1,5) 75-79 ans : 589 (2,4) 80-84 ans : 242 (2,5) ≥ 85 ans : 89 (2,2)
McCullough PA <sup>104</sup>	2002	J Am Coll Cardiol	USA/Michigan	Recrutement hospitalier de 1989 à 1999	1989 : (0,40)* 1990 : (0,47)* 1991 : (0,84)* 1992 : (0,94)* 1993 : (1,23)* 1994 : (1,26)* 1995 : (1,38)* 1996 : (1,29)* 1997 : (1,41)* 1998 : (1,36)* 1999 : (1,45)*	1989 : (0,37)* 1990 : (0,44)* 1991 : (0,81)* 1992 : (0,87)* 1993 : (1,18)* 1994 : (1,21)* 1995 : (1,31)* 1996 : (1,24)* 1997 : (1,36)* 1998 : (1,33)* 1999 : (1,43)*
Bleumink GS <sup>113</sup>	2004	Eur heart j	Rotterdam/Pays-Bas	1989-93 (≥55ans)	1997 : (6,4) [5,8-7,0] 1998 : (6,7) [6,1-7,4] 1999 : (7,0) [6,4-7,4]	1997 : (6,4) [5,8-7,0] 1998 : (6,7) [6,1-7,4] 1999 : (7,0) [6,4-7,4]
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	USA/Massachusetts	FHS(28-62 ans en 1948) FHS-Offspring (1971 : enfants âgés de 6 à 70 ans et épouses)	65-74 ans : (6,4) [4,3-8,5] 75-84 ans : (18,9) [14,7-23,1]	65-74 ans : (2,5) [1,2-3,8] 75-84 ans : (14,2) [10,8-17,5]

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Hommes N(%) [IC95%]	Femmes N(%) [IC95%]
<b>USA</b>						
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	USA		75-84 ans : (13,6) [11,6-15,7]	75-84 ans : (10,6) [9,2-12,0]
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	USA/Caroline du Nord USA/Mississippi USA/Minnesota USA/Maryland	1987-89 (45-64 ans)	55-64 ans : (1,1) [0,8-1,4]	55-64 ans : (0,7) [0,5-1,0]
Nabel EG <sup>101</sup>	2006	National Heart, Lung, and Blood Institute 2006 Chart book	USA		45-54 ans : (1,8) [0,7-2,9] 55-64 ans : (5,8) [3,7-7,9] 65-74 ans : (6,2) [3,8-8,7] 75-84 ans : (9,8) [7,2-12,5]	45-54 ans : (1,5) [0,3-2,6] 55-64 ans : (2,3) [1,2-3,5] 65-74 ans : (4,1) [2,6-5,6] 75-84 ans : (11,0) [8,1-14,0]
Ammar KA <sup>120</sup>	2007	Circulation	USA/Minnesota	≥45 ans au 01/01/1997	AHA/ACC stade A : 454 (22,4) AHA/ACC stade B : 691 (34,1) AHA/ACC stade C : 239 (11,8) AHA/ACC stade D : 5 (0,2)	

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Hommes N(%) [IC95%]	Femmes N(%) [IC95%]
<b><u>USA</u></b>						
Curtis LH <sup>108</sup>	2008	Arch Int Med	USA	1991-2003 (âge ≥ 65 ans)	1994 : 53390 (9,54*) 1995 : 58456 (10,37*) 1996 : 62520 (11,04*) 1997 : 66309 (11,71*) 1998 : 68942 (12,26*) 1999 : 70465 (12,56*) 2000 : 72133 (12,79*) 2001 : 74177 (12,83*) 2002 : 76376 (12,82*) 2003 : 78709 (12,92*)	1994 : 86450 (8,63*) 1995 : 94726 (9,40*) 1996 : 101024 (10,04*) 1997 : 105932 (10,56*) 1998 : 109381 (10,97*) 1999 : 111230 (11,24*) 2000 : 113068 (11,44*) 2001 : 114593 (11,44*) 2002 : 116732 (11,46*) 2003 : 118485 (11,51*)
Roger VL <sup>127</sup>	2012	Circulation	USA	2005-2008	3100000 (3,0)	2600000 (2,0)

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Hommes N(%) [IC95%]	Femmes N(%) [IC95%]
<b><i>Europe</i></b>						
Droller H <sup>128</sup>	1953	Br Heart J	Sheffield/GB	1948 (âge de la retraite)	87 (18,0)	
Parameshwar J <sup>123</sup>	1992	Br J Gen Practice	London/UK	1988	< 65 ans : 16 (0,6) ≥ 65 ans : 101 (27,7)	
Eriksson H <sup>125</sup>	1988	Acta Med Scand	Gothenburg/Suède	1980	Stade 0 : 255 (39,6) Stade 1 : 68 (10,6) Stade 2 : 60 (9,3) Stade 3 : 24 (3,7)	
Kupari M <sup>129</sup>	1997	J Intern Med	Helsinki/Finlande	Nés en 1904 Nés en 1909 Nés en 1914	Nés en 1904 : 11 (8,1) Nés en 1909 : 16 (10,0) Nés en 1914 : 14 (6,8)	
Morgan S <sup>122</sup>	1999	BMJ	Poole/UK	Âgés de 70-84 ans	70-74 ans : (9,4) [5,5-11,7] 75-79 ans : (13,1) [7,7-20,4] 80-84 ans : (20,5) [12,0-31,6]	70-74 ans : (2,2) [0,6-5,5] 75-79 ans : (2,4) [0,7-6,1] 80-84 ans : (5,4) [1,6-12,2]
Mosterd A <sup>130</sup>	1999	Eur heart j	Pays-Bas/Rotterdam	1990	(3,7*) [2,5-4,9]	(4,0*) [2,9-5,1]
Cortina A <sup>121</sup>	2001	Am j Cardiol	Asturias/Espagne	1995	40-49 ans : (<1) 50-59 ans : 2 (2) 60-69 ans : 5 (5) 70-79 ans : 7 (13) ≥ 80 ans : 5 (18)	
Hedberg P <sup>131</sup>	2001	Eur Heart J	Vasteras/Suède		(10,2)	(3,4)

Notes : \* prévalence ajustée sur l'âge

A travers ce sous-chapitre, nous avons pu constater que l'incidence de l'insuffisance cardiaque a plutôt tendance à être stable aux Etats Unis sur les dernières décennies, à diminuer dans le nord de l'Europe, et à augmenter dans le sud de l'Europe. La prévalence de l'insuffisance cardiaque a plutôt tendance à augmenter en Europe comme aux Etats-Unis. Pour mieux comprendre ces tendances, une connaissance des étiologies et des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque est nécessaire. C'est ce que nous détaillons dans le sous-chapitre suivant.

#### *1.1.3.2. Etiologies et Facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque.*

A partir des données de l'étude de cohorte de Framingham, Lloyd-Jones <sup>132</sup> a estimé le risque sur une vie de développer une insuffisance cardiaque à 20% quel que soit le sexe et l'âge. Concernant le risque sur la vie de développer une insuffisance cardiaque sans avoir eu préalablement un infarctus du myocarde était de 11% à 14% chez les hommes selon l'âge, et d'environ 16% chez les femmes quel que soit l'âge.

Le développement de l'insuffisance cardiaque repose la plupart du temps sur l'existence d'une pathologie ou de facteur de risque cardiovasculaires sous-jacents dont les principaux sont les coronaropathies, l'hypertension artérielle, le diabète, les valvulopathies. Levy a montré, à partir des données de la cohorte de Framingham, que le risque d'insuffisance cardiaque était principalement attribuable à l'hypertension artérielle (FAR=39%) et à l'infarctus du myocarde (FAR=34%) chez les hommes, et à l'hypertension artérielle (FAR=59%), l'infarctus du myocarde (FAR=13%) et le diabète (FAR=12%) chez les femmes <sup>133</sup>. Enfin, certaines cardiopathies congénitales <sup>134</sup> ou génétiques <sup>135</sup> prédisposent au développement de l'insuffisance cardiaque.

Les facteurs de risque impliqués dans le développement de l'insuffisance cardiaque ont été étudiés par Eriksson <sup>136</sup>. Ils comprennent notamment le tabagisme dont l'effet diminue avec l'âge, l'hypertension artérielle dont l'effet augmente avec l'âge, et le surpoids dont l'effet augmente avec

l'âge <sup>136</sup>, mettant en exergue les interactions négatives entre l'âge et le tabagisme, mais aussi les interactions positives entre l'âge et l'hypertension artérielle ou le surpoids. Velagaleti et Vasan décrivent également l'âge, le sexe masculin, l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, l'infarctus du myocarde, le diabète et les valvulopathies comme des facteurs de risque majeurs de l'insuffisance cardiaque <sup>137</sup>. Ils décrivent la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, les dyslipidémies, l'insuffisance rénale, le syndrome d'apnées du sommeil, une faible activité physique, un faible niveau socioéconomique, la consommation de café, un régime riche en sel, une fréquence cardiaque élevée, une fonction pulmonaire altérée, le stress et la dépression comme des facteurs de risque mineurs. Par ailleurs, il existe des insuffisances cardiaques développées suite à l'exposition à certains médicaments comme les anthracyclines <sup>138</sup>. De la même manière, l'exposition à certains virus, comme par exemple le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B ou C, le Coxsackie B ou le parvovirus B19, à certaines bactéries, comme par exemple le bacille de Koch, ou à certains parasites comme le *Plasmodium falciparum*, peut conduire au développement d'une insuffisance cardiaque <sup>139</sup>.

En conclusion, on peut retenir que l'insuffisance cardiaque est un syndrome fréquent avec une incidence croissante ou stable et une prévalence croissante. Les étiologies de ce syndrome sont multiples. Les plus communes sont l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, le diabète, et les valvulopathies. Les facteurs de risque de ce syndrome sont variés. Les principaux sont l'âge avancé, le sexe masculin, et l'hypertrophie ventriculaire gauche. La croissance ou la stabilisation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque pourrait être expliquée à la fois par une meilleure prise en charge des facteurs de risque dans une démarche de prévention primaire, qui devrait réduire l'incidence de ce syndrome, et un diagnostic plus précoce des pathologies évoluant vers l'IC, qui devrait augmenter l'incidence de ce syndrome. En effet, une meilleure prévention secondaire des pathologies conduisant à l'insuffisance cardiaque a pour conséquence d'allonger la survie des

patients, qui restent porteurs des séquelles de ces pathologies tout en continuant à vieillir. Ainsi ces patients présentent un risque de développer une insuffisance cardiaque, augmentant avec l'âge et la durée écoulée depuis le diagnostic de la pathologie sous-jacente. L'augmentation de la prévalence, si l'incidence est stable, peut être due à une amélioration de la survie ou une amélioration de la prise en charge des facteurs pronostiques. Dans le prochain chapitre, nous détaillons ces éléments.



## ***1.2. Pronostic de l'insuffisance cardiaque : évolution et facteurs pronostiques***

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont à risque de décompensation avec hospitalisation, de mort subite, en particulier lorsqu'il existe des troubles du rythme ventriculaire, et de décès. Le syndrome peut évoluer vers une stabilisation ou vers une détérioration plus ou moins rapide et irréversible de la fonction cardiaque, conduisant parfois à envisager une transplantation cardiaque.

Le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque peut être décrit en termes de survie globale (critère de jugement = mortalité toutes causes), de survie spécifique (critère de jugement = mortalité cardiovasculaire), ou de survie sans hospitalisation pour cause cardiovasculaire. Dans ce travail, nous développons les études qui se sont intéressées au pronostic de l'insuffisance cardiaque en termes de survie globale.

Lorsque l'on évoque la survie globale dans l'insuffisance cardiaque, selon la durée des études, le pronostic est estimé à plus ou moins long terme. La plupart des études se basent sur un recrutement hospitalier des cas (hormis quelques études populationnelles dont les plus citées sont l'étude de Framingham ou le projet épidémiologique de Rochester). On identifie dans la littérature, parmi les différents reculs choisis, que quatre périodes se dégagent : le séjour hospitalier au cours duquel les patients sont recrutés, les suites immédiates de la sortie d'hospitalisation qui a permis le recrutement (en général dans le mois suivant la sortie du patient), le pronostic à 1 an, et le pronostic à plus long terme, ce terme n'excédant que rarement 5 ans<sup>140, 141</sup>.

Dans ce chapitre, nous présentons les estimations retrouvées dans la littérature pour la survie globale, ainsi que les facteurs pronostiques de la survie globale.

### 1.2.1. La survie globale ou mortalité toutes causes chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Tableau 7. Survie des patients en insuffisance cardiaque

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b><u>USA</u></b>						
Schoken DD <sup>119</sup>	1992	J Am Coll Cardiol	USA	1971	10 et 15 ans	Mortalité à 10 ans 25-54 ans : 16.4% à 18.3% 55-64 ans : 37.2% à 43.6% 65-74 ans : 42.8% à 37.6% Mortalité à 15 ans 55-64 ans : 44.7% à 43.6% 65-74 ans : 42.8% à 37.6%
Loehr LR <sup>102</sup>	2008	Int J Cardiol	USA/Caroline du Nord USA/Mississippi USA/Minnesota USA/Maryland	1987-89 (45-64 ans)	30 jours 1 an 5 ans	Mortalité à 30 jours 10.4% Mortalité à 1 an 22.0% Mortalité à 5 ans 42.3%
Curtis LH <sup>108</sup>	2008	Arch Intern Med	USA/Medicare	1994-2003 (65 ans et plus)	30 jours 1 an 5 ans	Pour ceux recrutés en 1998 Mortalité à 30 jours 11.5% (SMR 17.0) Mortalité à 1 an 27.6% (SMR 3.2) Mortalité à 5 ans 62.1% (SMR 1.7)
Ammar KA <sup>120</sup>	2007	Circulation	USA/Minnesota/Omsted County		5 ans	Stage 0 : 98.9%[98.0-99.0] Stage A : 97.0%[94.3-98.8] Stage B : 95.7%[94.2-97.3] Stage C : 74.6%[6.9-80.4] Stage D : 20.0%[15.0-55.0]

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b><u>USA</u></b>						
Barker WH <sup>105</sup>	2006	Circulation	USA/Oregon	1970-74 (>65 ans) 1990-94 (>65 ans)	30 jours 1 an 5 ans	Mortalité ajustée sur l'âge 1970-74 30 jours : H : 14.2[9.1-19.3] F : 9.4[5.4-13.4] 1 an : H : 46.8[39.7-53.9] F : 27.3[21.2-33.4] 5 ans : H : 82.7[77.4-88.0] F : 60.8[54.5-67.1] 1990-94 30 jours : H : 9.8[7.6-12.0] F : 8.8[6.9-10.7] 1 an : H : 32.5[29.0-36.0] F : 27.8[24.8-30.8] 5 ans : H : 68.8[65.3-72.3] F : 64.8[61.6-68.0]

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b><u>USA</u></b>						
Levy D <sup>88</sup>	2002	New Engl J Med	USA/Massachusetts	1948(28-62 ans) 1971(offsprings )	30 jours 1 an 5 ans	Moratlité ajustée sur l'âge 30 jours 1950-69 : H 12%[4-19] F 18%[7-27] 1970-79 : H 15%[7-23] F 16%[6-24] 1980-89 : H 12%[5-18] F 10%[4-16] 1990-99 : H 11%[4-17] F 10%[3-15] Mortalité ajustée sur l'âge 1 an 1950-69 : H 10%[18-40] F 28%[16-39] 1970-79 : H 41%[29-51] F 28%[17-38] 1980-89 : H 33%[23-42] F 27%[17-35] 1990-99 : H 28%[18-36] F 24%[14-33] Mortalité ajustée sur l'âge 5 ans 1950-69 : H 70%[57-79] F 57%[43-67] 1970-79 : H 75%[65-83] F 59%[45-69] 1980-89 : H 65%[54-73] F 51%[39-60] 1990-99 : H 59%[47-68] F 45%[33-55]

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b><u>USA</u></b>						
Roger VL <sup>87</sup>	2004	JAMA	USA/Minnesota	1979-2000	4.2 ans étendue 0- 23.8	Mortalité à 30 jours 1979-83 : H 9%[7-10] F 4%[3-5] 1985-90 : H 7%[6-9] F 4%[3-5] 1991-95 : H 7%[6-9] F 4%[3-5] 1996-2000 : H 6%[5-7] F 4%[3-4] Mortalité à 1 an 1979-83 : H 30%[27-33] F 20%[18-22] 1985-90 : H 26%[23-29] F 19%[17-21] 1991-95 : H 25%[22-28] F 20%[17-22] 1996-2000 : H 21%[18-24] F 17%[14-19] Mortalité à 5 ans 1979-83 : H 65%[61-69] F 51%[47-55] 1985-90 : H 59%[55-63] F 50%[46-54] 1991-95 : H 58%[53-62] F 52%[47-56] 1996-2000 : H 50%[45-54] F 46%[42-51]
McCullough PA <sup>104</sup>	2002	J Am Coll Cardiol	USA/Michigan	1989-1999		Cas prévalent : 15.1% Cas incident : 17.1%
Senni M <sup>89</sup>	1999	Arch Intern Med	USA/Minnesota	2 vagues de recrutement 01-12 1981 01-12 1991		Cohorte 1981/1991 Survie à 6 mois : 79% / 85% Survie à 1 an : 72% / 77% Survie à 5 ans : 34% / 35%

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b><u>USA</u></b>						
Rodeheffer RJ <sup>100</sup>	1993	Mayo Clin Proc	USA/Minnesota	1981 (âge 0-74 ans) 1982 (âge 0-74 ans)		Survie à 3 mois : 80% Survie à 1 an : 66% Survie à 8 ans : 30%
Ho KK <sup>99</sup>	1993	JACC	USA/Massachusetts	FHS(28-62 ans en 1948) FHS-Offspring (1971 : enfants âgés de 6 à 70 ans et épouses)		Survie à 1 an : H 57% F 64% Survie à 5 ans : H 25% F 38%

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b>Europe</b>						
Zannad F <sup>111</sup>	1999	JACC	Lorraine/France	1994	18 mois étendue 12-24mois	Survie à 6 mois : 27.5% [23.5-31.4] Survie à 1 an : 19.0% [15.6-22.5] Survie à 18 mois : 15.4% [12.1-18.6] Survie à 2 ans : 11.8% [8.4-15.3]
Bleumink GS <sup>113</sup>	2004	Eur heart j	Rotterdam/Pays-Bas	1989-93 (≥55ans)		Survie à 30 jours : 86%[83-88] Survie à 1 an : 63%[59-66] Survie à 2 ans : 51%[47-55] Survie à 5 ans : 35%[31-39]
McMurray J <sup>142</sup>	1993	Eur heart j	Ecosse	1980-90		Mortalité hospitalière : 1980 22.9% (IC diagnostic principal) 24.8% (IC diagnostic principal ou secondaire) 1990 18% (IC diagnostic principal) 19.9% (IC diagnostic principal ou secondaire)
Stewart S <sup>143</sup>	2010	Circ Cardiovasc Qual Outcomes	Suède	1988-2004		Mortalité à 30 jours H 60 ans 6.2% H 80 ans 12.6% F 60 ans 5.7% F 80 ans 10.4% Mortalité à 5 ans H 60 ans 30.2% H 80 ans 60.5% F 60 ans 24.5% F 80 ans 52.4%

Auteur	Année	Journal	Pays/Région	Période d'inclusion	Suivi	Décès toute cause
<b><i>Europe</i></b>						
Jhund PS <sup>144</sup>	2009	Circulation	Ecosse	1986-2003		Mortalité 30 jours ajustée sur l'âge 1986 H 24.4%[21.5-27.2] F 20.6% [18.3-23.2] 1996 H 20.9%[18.6-23.4] F 18.4%[16.4-20.6] 2003 H 16.2%[13.8-18.8] F 16.9%[14.6-19.5] Mortalité 1 an ajustée sur l'âge 1986 H 32.9%[29.5-36.5] F 30.6%[27.5-33.9] 1996 H 30.3% [27.4-33.4] F 29.4%[26.6-32.3] 2003 H 27.6%[24.5-31.1] F 28.0%[25.1-31.1] Mortalité 5 ans ajustée sur l'âge 1986 H 73.7%[70.4-76.8] F 69.5%[66.1-72.8] 1996 H 70.1%[67.0-73.0] F 65.7%[62.5-68.7] 2003 : NA
Khand AU <sup>145</sup>	2001	Eur heart j	Ecosse	1989-1992	3 ans	50.2%



La mortalité toutes causes à 30 jours varie de 10% à 20% suivant le type de recrutement (population générale ou hospitalière) selon les études (voir Tableau 7). Toutes formes d'insuffisance cardiaque confondues, et tous stades confondus, elle semble avoir diminué sensiblement depuis les 1980 selon certaines études <sup>90, 142, 144</sup>, alors que d'autres (cohortes Framingham <sup>146</sup> ou Olmsted County du Rochester Epidemiology Project <sup>147</sup>) montrent plutôt une stabilisation de la mortalité à 30 jours.

La mortalité à 1 an varie entre 20 et 30% selon les études. Elle a sensiblement diminué chez les hommes entre les années 1980 et 2000, en particulier aux Etats-Unis <sup>90, 146, 147</sup>, les tendances européennes étant moins franchement à la baisse <sup>144</sup>.

La mortalité à 5 ans montre un pronostic à long terme particulièrement sombre avec des estimations variant de 50 à 70% en fonction des études, même si certaines études montrent qu'elle semble diminuer avec le temps <sup>146, 147</sup>.

Les travaux qui rapportent l'évolution avec le temps de la mortalité dans les suites immédiates de l'hospitalisation montrent des évolutions favorables entre 1975 et 1995 <sup>148</sup>, et entre 1991 et 1997 <sup>149</sup>.

Les études rapportant les taux bruts de mortalité, en particulier non ajustés sur l'âge, montrent une stabilisation de ces indicateurs <sup>150</sup> avec le temps.

La mortalité pour cause d'insuffisance cardiaque ajustée sur l'âge tend à diminuer en Europe entre 1987 et 2008, alors que le nombre de décès observés pour cause d'insuffisance cardiaque reste stable sur la même période <sup>151</sup>.

Ainsi, même si la mortalité globale diminue, elle reste suffisamment importante à court et à long terme pour que l'on s'en préoccupe et que l'on s'intéresse aux facteurs pronostiques de décès, afin de pouvoir développer ou proposer les interventions nécessaires à diminuer cette mortalité.

### 1.2.2. Les facteurs pronostiques associés à la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

D'après les résultats des études de survie, présentés précédemment, le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque reste mauvais, et ce malgré les progrès en termes de prise en charge chirurgicale, médicamenteuse, ou par dispositifs médicaux implantables. Un très grand nombre de travaux scientifiques se sont attelés à décrire les facteurs prédictifs de la mortalité à plus ou moins long terme.

Dans une revue systématique de la littérature sur la base de données Medline, nous avons identifié les articles à partir des mots clés du Medical Subject heading suivants : 'heart failure', ou 'left ventricular dysfunction', combinés avec 'prognosis', ou 'death', ou 'survival', ou 'mortality', ou 'risk'. Parmi les articles identifiés, nous avons sélectionné ceux rapportant des études longitudinales, avec comme critère de jugement principal la mortalité ou un critère composite incluant la mortalité, un échantillon d'au moins 200 sujets, et incluant plusieurs facteurs pronostiques dans un modèle multivarié.

Les informations des 58 articles sélectionnés sur les facteurs pronostiques de décès sont décrites dans le tableau 8.

Tableau 8. Principaux facteurs pronostiques du décès chez les patients en insuffisance cardiaque retrouvés dans la littérature

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Lee WH <sup>152</sup>	Circulation	1986	Cohorte	Natrémie (X2=24.26, p<0.001)	Left ventricular stroke index (X2=10.4, p<0.001)	Créatininémie (X2=8.52, p=0.004)	Bilirubinémie (X2=7.13, p=0.008)
Likoff MJ <sup>153</sup>	Am j cardiol	1987	Cohorte	VO2 max	Galop B3	Cardiopathie ischémique	X
Gradman A <sup>154</sup>	JACC	1989	Cohorte	Tachycardie ventriculaire (p=0.006)	FEVG (p=0.008)	NYHA (p=0.02)	Cause Ischémique (p=0.04)
Rockman HA <sup>155</sup>	Am j cardiol	1989	Cohorte historique	LV stroke work index (p<0.001)	BUN(M1) (p<0.001) Activité rénine plasmatique(M2) (p<0.001)	Natrémie (M1)(p<0.001) Créatininémie (M2)(p<0.004)	Inotropes (M1)(p<0.01) Autres vasodilatateurs(M2)(p<0.02)
Keogh AM <sup>156</sup>	Am j cardiol	1990	Cohorte	13 variables NYHA (p<0.001) 26 variables NYHA (p<0.001)	13 variables PCP (p=0.008) 26 variables PCP (p=0.008)	26 variables facteur atrial natriurétique (p=0.002)	X
Komajda M <sup>157</sup>	Eur heart j	1990	Cohorte	Œdèmes périphériques (p<0.005)	Pression artérielle pulmonaire systolique (p<0.005)	Volume télésystolique VG (p<0.005)	Diamètre télédiastolique VG (p<0.01)
Middlekauff HR <sup>158</sup>	Circulation	1991	Cohorte	PCP(/mmHg) (β=0.07;p=0.004)	FA (β=0.89; p=0.013)	FEVG (β=-0.07; p=0.025)	X

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
De Maria R <sup>159</sup>	Am j cardiol	1992	Cohorte	Left ventricular stroke work index (p<0.001)	Sévérité de l'arythmie ventriculaire (p<0.01)	Diamètre télésystolique VG (p<0.01)	Diamètre télédiastolique VD (p<0.01)
Stevenson WG <sup>160</sup>	Am heart j	1992	Cohorte	IEC (HR=0.5; p<0.001)	FA (HR=2.1; p=0.001)	Natrémie<135Mmol/L (HR=1.9; p=0.002)	Pression capillaire pulmonaire>15 mmHg (HR=1.7;p=0.009)
Campana C <sup>161</sup>	J heart Lung Transplant	1993	Cohorte	Pression artériel pulmonaire diastolique élevée (p<0.01)	Pression capillaire pulmonaire (p<0.01)	NYHA IV (p<0.05)	Galop B3 (p<0.05)
Cohn JN <sup>162</sup>	Circulation	1993	Essais V-HeFT I et II	FEVG (p<0.001)	Index cardiothoracique (p<0.003)	VO2 max (p<0.005)	X
Bittner V <sup>163</sup>	JAMA	1993	Essai SOLVD	FEVG (OR=1.74[1.21-2.49])	Distance parcourue (OR=1.50[1.11-2.03])	X	X
Saxon LA <sup>164</sup>	Am j cardiol	1993	Cohorte	Diamètre télédiastolique VG >44mm/m2 (RR=3.9; p<0.001)	Pression artérielle pulmonaire diastolique (RR=2.3; p=0.01)	Pacemaker (RR=2.6; p=0.03)	VO2 max (RR=1.8; p=0.07)
Bourassa MG <sup>165</sup>	JACC	1993	Essai SOLVD	Sexe (M vs F) (OR=0.7; p<0.001)	FA (OR=1.81; p<0.001)	FEVG (OR=1.56; p<0.001)	Âge (OR=1.48; p<0.001)

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Andersson B <sup>166</sup>	Am heart j	1993	Cohorte populationnelle	Âge (β=0.019; p<0.001)	Cause ischémique (β=0.81; p<0.001)	IDM (β=0.40; p<0.001) Diabète (β=0.40; p<0.001)	Consommation d'alcool (β=0.30; p<0.001)
Batin P <sup>167</sup>	Eur heart j	1995	Cohorte	Dose furosémide (HR=1.002/mg; p<0.001)	Âge (HR=1.02/an; p=0.02)	Cause ischémique (HR=0.70; p=0.03)	Sexe masculin (HR=0.67; p=0.04)
Giannuzzi p <sup>168</sup>	JACC	1996	Cohorte	Temps de déccélération≤125ms (HR=1.93 [1.4-3.7])	NYHA III/IV (HR=1.49 [1.4-2.3])	FEVG≤25% (HR=1.85 [1.6-2.9])	Galop B3 (HR=2.06 [1.8-3.2])
Adams KF <sup>169</sup>	JACC	1996	Cohorte	NYHA (HR=1.60 [1.28-1.99])	Sexe masculin (HR=1.90 [1.28-1.99])	FEVG (/5%) (HR=0.89 [0.83-0.95])	Âge (/10ans) (HR=1.22 [1.09-1.37])
Gomes JA <sup>170</sup>	Am j cardiol	1997	Cohorte	NYHA (p<0.001)	Tachycardie ventriculaire persistente au Holter ECG (p=0.007)	X	X
Pernenkil R <sup>171</sup>	Am j cardiol	1997	Cohorte	PA systolique (protecteur) (p<0.001)	Score ADL (protecteur) (p<0.001)	BUN (p<0.001)	NYHA (0.02)
Aaronson K <sup>172</sup>	Circulation	1997	Cohorte	Cause ischémique (HR=2.00 [1.35-2.97])	FC(/bpm) (HR=1.02 [1.01-1.04])	FEVG(/%) (HR=0.96 [0.93-0.98])	PA moyenne(mmHg) (HR=0.98[0.96-0.99])

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Aaronson K <sup>172</sup>	Circulation	1997	Cohorte	PA moyenne (mmHg) (HR=0.97 [0.96-0.99])	FC(bpm) (HR=1.02 [1.01-1.04])	CIVR (HR=1.81 [1.17-2.80])	VO2max(/u) (HR=0.94 [0.90-0.99])
Bart BA <sup>173</sup>	JACC	1997	Cohorte	Âge (p<0.001)	FEVG (p<0.001)	IC congestive symptomatique (p<0.001)	Cause ischémique (p<0.001)
McAlister FA <sup>174</sup>	Am heart j	1999	Cohorte	Thiazidiques (OR=3.5; p=0.003)	Bétabloquants (OR=0.5; p=0.006)	NYHA (OR=2.0; p=0.01) Cause ischémique (OR=2.0; p=0.01) Metolazone (OR=2.1; p=0.01)	Âge>70ans (OR=1.7; p=0.03) Diurétiques de l'anse (OR=1.9; p=0.03)
Alla F <sup>175</sup>	Am heart j	2000	Cohorte	Âge(>70ans) (HR=2.3[2.2-2.4])	FC>100bpm (HR=2.0[1.9-2.1])	Hyponatrémie (> 134 vs > 138) (HR=3.7[3.5-3.9])	Créatininémie (> 180µmol/L) (HR=2.3[2.2-2.4])
Alla F <sup>175</sup>	Am heart j	2000	Cohorte	FC(>100bpm) (HR=3.6[3.4-3.8])	Cardiomyopathie connue (HR=3.1[2.8-3.4])	Âge(>70ans) (HR=2.3[2.1-2.4])	Créatininémie (HR=2.7[2.6-3.0])
Opasich C <sup>176</sup>	Am j cardiol	2000	Cohorte ANMCO	NYHAII/IV (HR=1.82; p<0.05)	ATCD hospitalisation IC (HR=1.75; p<0.05)	IEC (HR=1.37; p<0.05)	Galop B3 (HR=1.35; p<0.05)
McIntyre K <sup>177</sup>	Circulation	2000	Cohorte rétrospective populationnelle	Hommes Âge (p<0.05) Femmes Âge (p<0.05)	Hommes IRC(p<0.05) Femmes IRC (p<0.05)	Hommes Diabète (p<0.05) Femmes Diabète (p<0.05)	Hommes Cancer (p<0.05) Femmes Maladie vasculaire périphérique (p<0.05)

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Hillege HL <sup>178</sup>	Circulation	2000	Essai PRIME-II	DFG protecteur (Wald 55.20; p<0.001)	NYHA (Wald 26.25; p<0.001)	IEC portecteurs (Wald 19.53; p<0.001)	PAS protecteur (Wald 14.21; p=0.003)
Cowie MR <sup>179</sup>	Heart	2000	Cohorte Ambulatoire médecins généralistes	Créatininémie(log µmol/L) (HR=2.64 [1.87-3.74])	Crépitants (HR=2.13 [1.50-3.02])	PAS(/10 mmHg) (HR=0.88 [0.83-0.94])	Âge (/10 ans) (HR=1.26 [1.01-1.57])
Muntwyler J <sup>180</sup>	Eur heart j	2002	Cohorte Ambulatoire médecins généralistes	Sexe féminin (HR=0.49 [0.28-0.85])	FC>100 (HR=2.7 [1.3-5.4])	NYHA IV vs II (HR=2.2 [1.1-4.6])	PAS < 100mmHg (HR=2.4 [1.1-5.1])
McClellan WM <sup>181</sup>	J Am Soc Nephrol	2002	Cohorte Medicare	Limitation fonctionnelle majeure (HR=2.47[1.39-4.38])	ATCD IC (HR=1.49[1.14-1.94])	Sexe masculin (HR=1.32[1.04-1.68])	Créatininémie (HR=1.16[1.02-1.31])
Azevedo A <sup>182</sup>	Eur j heart fail	2002	Cohorte	Suivi en clinique spécialisée (HR=0.52[0.34-0.81])	FEVG<40% (HR=1.97[1.23-3.16])	Uricémie(/µmol/l) (HR=1.07[1.04-1.10])	X
Poole-Wilson PA <sup>183</sup>	Heart	2003	Essai ATLAS	Cause ischémique (HR=1.32; p<0.001)	Nitrates action longue (HR=1.27; p<0.001)	FEVG(/%) (HR=0.97; p<0.001)	Âge(/an) (HR=1.03; p<0.001)
Lee DS <sup>184</sup>	JAMA	2003	Cohorte EFFECT	Cirrhose (HR=5.80[2.23-15.11])	Démence (HR=2.00[1.47-,,.72])	Cancer (HR=1.85[1.40-2.43])	Âge(/10 ans) (HR=1.61[1.46-1.77])

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Grünig E <sup>185</sup>	Eur j heart fail	2003	Cohorte	Fonction systolique VG altérée (DTDVG) (RR=1.8[1.31-2.47])	PTDVG≥15 mmHg (RR=2.0[1.30-3.08])	FEVG (RR=2.2[1.26-3.80])	Âge≥54 ans (RR=1.6[1.02-2.36])
Felker GM <sup>186</sup>	J Cardiac Fail	2004	Essai OPTIME-CHF	BUN(/5mg/dL) (OR=1.33[1.20-1.48])	PAS(/10 mmHg) (OR=0.78[0.68-0.90])	NYHA IV (OR=1.94[1.23-3.06])	Âge(/10 ans) (OR=1.27[1.06-1.51])
Aronson D <sup>187</sup>	Am J Med	2004	Essais poolés Comparative trial PRECEDENT	BUN/Créatinine (p=0.001)	FC (RR=1.2[1.1-1.4])	BUN (p=0.003)	Cause ischémique (RR=1.6[1.2-2.3])
Hofmann M <sup>188</sup>	J Cardiac Fail	2005	Essai Val-HeFT	Durée QRS (RR=1.0[1.0-1.1])	X	X	X
Pocock SJ <sup>189</sup>	Eur heart j	2006	Essai CHARM	Âge(/10 ans) (HR=1.73[1.62-1.84])	FEVG(/-5% si < 45%) (HR=1.14[1.12-1.17])	DID/DIR (HR=1.80[1.56-2.08]) DNID (HR=1.50[1.34-1.68])	IMC(/1kg/m2 si > 27.5) (HR=1.07[1.05-1.09])
Owan TE <sup>140</sup>	NEJM	2006	Cohorte Mayo Clinic Rochester Epidemiology Project	Créatininémie(/mg/dL) (HR=1.13[1.10-1.16])	Diabète (HR1.09[1.05-1.13])	HTA (HR=0.90[0.89-0.93])	Âge(/an) (HR=1.03[1.02-1.03])
Mejher M <sup>190</sup>	Int J Cardiol	2006	Essai OPTIMAL	Âge(/an) (HR=1.004; p<0.05)	Sexe masculin (HR=2.0; p<0.05)	EPSS(/cm) (HR=1.6; p<0.05)	Créatininémie(mmol/L) (HR=1.008; p<0.05)



<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Levy WC <sup>191</sup>	Circulation	2006	Essai PRAISE1	Dose diurétiques(/mg/kg/j) (HR=1.18[1.10-1.27])	PAS(/10mmHg) (HR=0.88[0.82-0.94])	Lymphocytes(/5% si <47%) (HR=0.90[0.85-0.95])	Hémoglobine(/g/dL si <16) (HR=1.12[1.05-1.20])
Pascual-Figal DA <sup>192</sup>	Eur j heart fail	2007	Cohorte	Âge(/an) (HR=1.04[1.01-1.07])	Hyperuricémie(>7mg/dL) (HR=2.14[1.03-4.45])	IEC ou ARAII (HR=2.06[1.02-4.14])	X
Goldberg RJ <sup>193</sup>	Arch Intern Med	2007	Cohorte Worcester Heart Failure Study	Âge (p<0.05)	IMC(protecteur) (p<0.05)	ATCD IC (OR=2.20[1.72-2.83])	ATCD BPCO (OR=1.97[1.53-2.54])
Felker GM <sup>194</sup>	JACC	2007	Essai CHARM	Âge(/10 ans si > 60) (HR=1.48[1.33-1.66])	FEVG(/-5% si < 45) (HR=1.13[1.09-1.18])	Chlorémie(mmol/L) (HR=0.78[0.0.71-0.85])	Bilirubine totale(mg/dL) (HR=1.19[1.11-1.27])
Tribouilloy C <sup>195</sup>	Heart	2008	Cohorte	Âge(/an) (HR=1.04[1.02-1.07])	ATCD Cancer (HR=2.64[1.58-4.41])	Diabète (HR=1.92[1.23-2.98])	ATCD AVC (HR=2.62[1.30-5.29])
O'Connor CM <sup>196</sup>	Am heart j	2008	Cohorte OPTIMIZE-HF	PAS admission(/-10mmHg si <140) (HR=1.18[1.10-1.26]) (/-10 mmHg si >140) (HR=1.08[1.01-1.15])	Âge(/10 ans) (HR=1.22[1.11-1.34])	Poids(/10 kg) (HR=0.90[0.86-0.96])	ATCD maladie pulmonaire (HR=1.58[1.17-2.14])
Ezekowitz JA <sup>197</sup>	Am j cardiol	2008	Cohorte EFFECT	Âge(/an) (HR=1.03[1.02-1.04])	ATCD IDM (HR=1.57[1.23-2.02])	Créatininémie(/1µmol/L) (HR=1.00[1.00-1.00])	FR(/1mvt respi) (HR=1.02[1.01-1.04])

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Abraham WT <sup>198</sup>	JACC	2008	Cohorte OPTIMIZE-HF	ATCD AVC (OR=1.37 [1.19-1.58])	Âge(/10ans) (OR=1.34 [1.26-1.41])	Bétabloquant (OR=0.77 [0.68-0.87])	PAS (/10 mmHg) (OR=0.83 [0.80-0.86])
Allen LA <sup>199</sup>	Eur j heart fail	2009	Essai CHARM	Âge(/10 ans si > 60) (HR=1.32[1.21-1.44])	Cardiomégalie (HR=1.56[1.33-1.84])	RDW (HR=1.17[1.10-1.25])	Bilirubine totale (HR=1.14[1.08-1.21])
Wedel H <sup>200</sup>	Eur j heart fail	2009	Essai CORONA	Log NT-proBNP(pmol/L) (HR=1.60[1.49-1.71])	Âge(ans)/10 (HR=1.26[1.14-1.39])	Diabète (HR=1.31[1.13-1.51])	FEVG*100 (HR=0.98[0.97-0.99])
Goda A <sup>201</sup>	Am j cardiol	2010	Cohorte	PAM(mmHg) (HR=0.97[0.96-0.98])	VO2max(mL/min/kg) (HR=0.92[0.89-0.94])	Défaut de conduction ventriculaire (HR=1.54[1.23-1.93])	IMC(kg/m2) (HR=0.97[0.95-0.99])
Maggic-group <sup>202</sup>	Eur heart j	2012	Essais et Cohortes	Âge(ans) (HR=1.04[1.04-1.04])	Type ICFSP (HR=0.68[0.64-0.71])	Diabète (HR=1.41[1.35-1.47])	Sexe masculin (HR=1.23[1.18-1.28])
Waldum B <sup>203</sup>	JACC	2012	Cohorte Registre norvégien	Âge(/an) (HR=1.04[1.03-1.05])	NYHA(/classe) (HR=1.34[1.21-1.49])	Dose de diurétiques de l'anse(/mg/j) (HR=1.002[1.001-1.003])	Diabète (HR=1.40[1.15-1.70])
Stein GY <sup>204</sup>	J Cardiac Fail	2012	Cohorte historique	Dysfonction VD (HR=2.03[1.49-2.77])	ATCD cancer (HR=1.73[1.27-2.35])	Âge(/an) (HR=1.03[1.01-1.05])	Anomalie de la diastole (HR=1.59[1.16-2.18])

<b>Auteur</b>	<b>Journal</b>	<b>Année</b>	<b>Schéma d'étude</b>	<b>Premier Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Deuxième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Troisième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>	<b>Quatrième Facteur Pronostique (HR/RR/OR[IC95%])</b>
Stein GY <sup>204</sup>	J Cardiac Fail	2012	Cohorte historique	Âge(/an) (HR=1.08[1.07-1.10])	ICFSA (HR=1.38[1.13-1.69])	Régurgitation mitrale (HR=1.46[1.13-1.88])	Sténose aortique (HR=1.71[1.16-2.52])

### *1.2.2.1. Facteurs pronostiques sociodémographiques*

#### *1.2.2.1.1. L'âge*

L'âge élevé est associé à une mortalité plus importante dans la majorité des études, quelle que soit la durée de suivi, la période d'étude, et les facteurs d'ajustement inclus dans les modèles. Il fait aussi partie des facteurs les plus étudiés. La présence de comorbidités croissant avec l'âge, on pourrait penser que ce sont les comorbidités qui expliquent l'impact pronostique défavorable de l'âge sur la survie, notamment lorsque l'effet de l'âge n'est plus statistiquement significatif lorsque l'on ajuste sur les comorbidités <sup>205</sup>. Néanmoins, certaines études ayant tenu compte des comorbidités dans leurs modèles pronostiques ont mis en évidence un effet indépendant de l'âge sur la survie <sup>184</sup>. De la même manière, on pourrait penser que le l'âge reflète en partie l'ancienneté de la maladie. Lorsque l'ancienneté de la maladie est considérée comme un facteur pronostique potentiel au même titre que l'âge <sup>162, 172, 178, 189, 194</sup>, seules les études les plus puissantes concluent à un effet pronostique délétère de l'âge <sup>189, 194, 199</sup>. Deux d'entre elles, réalisées à partir des données de l'essai CHARM, mettent en évidence l'impact pronostique de l'âge, indépendamment de l'ancienneté de la maladie <sup>194, 199</sup>. Il est donc probable que l'information contenue dans l'ancienneté de la maladie soit en partie contenue dans celle apportée dans le modèle par l'âge d'une part, d'autre part que l'âge est plus informatif globalement en termes d'impact pronostique que l'ancienneté de la maladie.

#### *1.2.2.1.2 Le sexe*

D'après les résultats des études de survie stratifiées sur le sexe, on pouvait s'attendre à ce que le sexe masculin soit associé à un pronostic défavorable. De nombreuses études <sup>140, 167, 169, 180, 183, 189, 190, 194, 200-203</sup> identifient le sexe masculin comme un facteur pronostique défavorable sauf une <sup>165</sup>, où il apparaît comme un facteur associé à une survie meilleure. Par ailleurs,

Adams <sup>169</sup> a mis en évidence une interaction entre le sexe et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque ; le sexe masculin était associé à une meilleure survie chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, alors qu'il était associé à une mortalité plus importante chez les insuffisants cardiaques d'origine non ischémique. Les patients étudiés par Bourassa <sup>165</sup>, issus de l'essai SOLVD, présentaient majoritairement une insuffisance cardiaque d'origine ischémique (69%), ce qui peut expliquer l'impact pronostique favorable du sexe masculin retrouvé dans cette étude.

#### 1.2.2.1.3. L'origine ethnique

L'origine ethnique ne fait pas partie des facteurs pronostiques majeurs dans l'insuffisance cardiaque, puisqu'elle ne sort pas parmi les 4 facteurs les plus fortement associés à la mortalité dans les études sélectionnées. Parmi les 9 études ayant estimé sa valeur pronostique <sup>165, 169, 171, 186, 193, 194, 198, 199, 205</sup>, seule celle d'Abraham <sup>198</sup>, basée sur l'analyse des données de plus de 37 000 patients insuffisants cardiaques inclus dans le projet OPTIMIZE-HF et suivis en moyenne pendant 5.7 jours (afin d'étudier la mortalité intra hospitalière), a permis de mettre en l'origine Afro-américaine comme facteur pronostique favorable de survie, (OR=0.71 [0.57-0.87]). Comme suggéré initialement par Cowburn <sup>206</sup>, une confusion résiduelle pourrait être liée à des facteurs socioéconomiques, dont on ne peut mesurer l'importance puisqu'aucun des articles sélectionnés ne les ont pris en considération.

#### 1.2.2.2. Les facteurs pronostiques cliniques recueillis à l'interrogatoire

##### 1.2.2.2.1. Antécédents personnels

Parmi les antécédents cardiovasculaires, on retrouve les différentes étiologies de l'insuffisance cardiaque. D'après les études réalisées, il apparaît que l'étiologie ischémique (infarctus du myocarde, angor) est un facteur pronostique défavorable majeur sur la survie <sup>153</sup>,

154, 166, 167, 172-174, 183, 187, et qu'il existe une interaction avec le sexe <sup>169</sup>. L'origine ischémique de l'insuffisance cardiaque est également décrite comme un facteur pronostique défavorable de moindre importance dans d'autres études <sup>165, 191, 202</sup>.

La présence d'une cardiomyopathie est également associée à un pronostic défavorable chez les patients en insuffisance cardiaque avancée <sup>175</sup>.

La présence de comorbidités cardiovasculaires, comme les maladies vasculaires périphériques <sup>177, 193, 198</sup>, ou les antécédents d'accident vasculaire cérébral <sup>177, 184, 193, 195, 198</sup>, est également associé à un pronostic défavorable.

D'autres comorbidités sont également associées à un pronostic défavorable : l'insuffisance rénale chronique <sup>177</sup>, la cirrhose, la démence <sup>184</sup>, le cancer <sup>177, 184, 204</sup>, ou les maladies pulmonaires <sup>193, 207</sup>. D'une manière plus générale, l'indice de Charlson, qui résume la présence de comorbidités sous la forme d'un score est également associé à un pronostic défavorable <sup>205</sup>.

#### 1.2.2.2.2. Facteurs de risque cardiovasculaire

Intuitivement, on pourrait penser que les facteurs de risque cardiovasculaires sont associés à un pronostic défavorable chez les patients insuffisants cardiaques, ce qui simplifierait les démarches préventives. Il n'en est rien.

En effet, si le diabète <sup>140, 166, 177, 195, 199, 202, 203</sup>, qu'il soit insulino-dépendant ou non <sup>189, 194, 199</sup> est bien associé à un pronostic défavorable, les résultats des études sur l'hypertension artérielle <sup>140, 173, 177</sup>, les hypercholestérolémies <sup>191, 198</sup>, ou du tabagisme <sup>198</sup>, sont plus déroutants puisqu'ils montrent un effet pronostique favorable.

Les estimations de la valeur pronostique protectrice de ces facteurs de risque sont produites à partir d'échantillons mêlant des cas incidents et des cas prévalents, sauf exception <sup>195</sup>. Or l'inclusion de cas prévalents induit une sélection des cas avec une certaine durée d'évolution

du syndrome et n'étant pas encore décédé. Par ailleurs, le risque de décéder dans les suites immédiates d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comme nous l'avons vu précédemment, peut atteindre 20%. Ainsi, la sélection de cas prévalents toujours vivants au moment du recrutement peut biaiser les estimations de la valeur pronostique des facteurs de risque en question. Ce qui pourrait expliquer les estimations observées quant à la valeur pronostique de l'hypertension artérielle, du tabagisme ou de l'hypercholestérolémie.

Concernant l'hypertension artérielle, une description plus fine de sa valeur pronostique sur la mortalité montre le résultat suivant : une tendance à avoir un effet protecteur chez les hommes (OR=0.78 [0.57–1.06]) et les femmes (OR= 0.76 [0.58–1.01]) sur la mortalité à 30 jours ; un effet délétère chez les hommes (OR= 1.14 [0.99–1.31]) et les femmes (OR= 1.20 [1.06–1.36]), sur la mortalité à plus long terme chez les survivants à 30 jours. L'effet de l'hypertension artérielle sur la survie chez les insuffisants cardiaques n'est donc vraisemblablement pas constant dans le temps <sup>177</sup>. Il est possible en effet, qu'à court terme, lors d'une hospitalisation pour décompensation ou dans ses suites immédiates, quand la problématique hémodynamique est de rétablir une tension artérielle systolique suffisante pour assurer un débit cardiaque suffisant, les antécédents d'hypertension artérielle protègent le patient.

Concernant l'hypercholestérolémie, l'étude de Felker <sup>194</sup> contredit son rôle pronostique protecteur sur la survie, puisqu'elle met en évidence une association en faveur d'un impact pronostique défavorable.

Enfin, la consommation d'alcool est relevée dans une étude comme ayant un impact pronostique défavorable majeur sur la survie <sup>166</sup>.

#### 1.2.2.2.3. Symptômes relatifs à l'insuffisance cardiaque

Un stade NYHA élevé à un moment donné fait partie des facteurs pronostiques majeurs

défavorables sur la survie des patients en insuffisance cardiaque<sup>154, 156, 161, 168, 170, 171, 174, 176, 178, 180, 186, 203</sup>.

De la même manière, les limitations fonctionnelles majeures sont associées à un pronostic défavorable en termes de survie<sup>171, 205</sup>.

### *1.2.2.3. Forme d'insuffisance cardiaque*

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche préservée semble de meilleur pronostic sur la survie que celle avec une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite. Les patients avec une fraction d'éjection préservée ont 4 à 10% de chances de survie supplémentaire par rapport à ceux avec une fraction d'éjection réduite<sup>140, 202, 204</sup>.

### *1.2.2.4. Les facteurs pronostiques recueillis à l'examen clinique*

L'indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à un pronostic favorable en termes de survie chez les patients insuffisants cardiaques<sup>194, 200, 203</sup>, et a même été rapporté comme faisant partie de facteurs pronostiques majeurs<sup>189, 193, 201</sup>, avec un gain de 2% à 5% de survie par kg/m<sup>2</sup> selon les études, pour un IMC inférieur à 27.5kg/m<sup>2</sup> pour les études de Felker<sup>194</sup> et Pocock<sup>189</sup>, et de manière continue sans seuil limite pour les autres études<sup>200, 201, 203</sup>. Golberg<sup>193</sup> a même démontré qu'un IMC > 30kg/m<sup>2</sup> était protecteur sur la survie à 3 mois (HR=0.55 IC95% [0.40-0.77]), comme à 1 an (HR=0.59 [0.46-0.75]) par rapport à un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. Son impact pronostique favorable pourrait être expliqué par l'absence de carences nutritionnelles chez les individus avec un IMC élevé.

La fréquence cardiaque élevée est décrite comme facteur pronostique défavorable majeur<sup>175, 180, 187</sup>, parfois même de manière linéaire<sup>172, 183, 189, 193, 198, 200, 201</sup>, ce qui est en faveur d'une

relation dose effet, décrite par Hill comme l'un des critères nécessaires à une relation causale.

La fréquence respiratoire élevée a également été rapportée dans une étude comme ayant un



impact pronostique défavorable sur la survie <sup>184</sup>, parfois même décrit comme majeur <sup>197</sup>.

La pression artérielle systolique élevée <sup>171, 178, 180</sup> a un impact pronostique bénéfique majeur et parfois linéaire <sup>176, 179, 184, 186, 191, 198, 207</sup> sur la survie à court terme <sup>186, 198, 207</sup>, à moyen terme <sup>171, 176, 178, 184, 197</sup>, comme à plus long terme <sup>179, 180, 191</sup>. La pression artérielle moyenne a également été décrite comme ayant un impact pronostique majeur favorable <sup>172, 201</sup>, de même que la pression artérielle diastolique <sup>189, 194, 198</sup>. Une pression artérielle systolique abaissée est intrinsèquement un mauvais signe, mais elle limite aussi les possibilités de prescription de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Par ailleurs, elle est souvent associée à une fonction rénale altérée. Néanmoins, Ezekowitz <sup>197</sup> a montré qu'indépendamment de la créatininémie, la pression artérielle systolique élevée restait associée à un meilleur pronostic.

La présence d'œdèmes des membres inférieurs <sup>189, 193, 194, 200, 207, 208</sup> est associée à un pronostic défavorable en termes de survie.

L'auscultation d'un troisième bruit cardiaque est également associée à un mauvais pronostic <sup>153, 161, 168, 176</sup>. Néanmoins, la reproductibilité de la détection de ce signe à l'examen clinique paraît insuffisante pour utiliser ce facteur pronostique en pratique médicale courante. Enfin, la présence de râles crépitants <sup>179, 189</sup> à l'auscultation pulmonaire est également associée à une mortalité plus élevée.

#### *1.2.2.5. Les facteurs pronostiques électriques*

Sur l'électrocardiogramme, les signes associés à une mortalité plus élevée chez l'insuffisant cardiaque sont la fibrillation auriculaire <sup>158, 165, 177, 189, 200, 202</sup>, le bloc de branche gauche <sup>185, 189, 194, 199</sup>, la tachycardie ventriculaire <sup>154, 170, 209</sup>, et l'allongement de la durée du complexe QRS <sup>188</sup>.

#### *1.2.2.6. Les facteurs pronostiques biologiques*

Parmi les facteurs biologiques majeurs, ceux associés à une mortalité plus importante chez l'insuffisant cardiaque sont : l'hyponatrémie <sup>152, 155, 160, 175</sup> et ce, indépendamment de l'utilisation <sup>155, 187</sup> et de la dose de diurétiques prescrits <sup>191</sup>, l'augmentation de la créatininémie <sup>140, 152, 155, 175, 178, 190, 197, 205</sup> ou la diminution du débit de filtration glomérulaire <sup>178</sup>, l'augmentation de l'urémie <sup>171, 186, 187</sup>. Ces marqueurs biologiques témoignent d'une insuffisance rénale qui est aussi décrite comme étant associée à un pronostic défavorable.

L'hyperuricémie <sup>182, 192</sup> est également un facteur pronostique péjoratif majeur.

Par ailleurs, l'augmentation du facteur atrial natriurétique <sup>156</sup>, l'augmentation du NT-proBNP <sup>200</sup>, et l'augmentation de l'activité rénine plasmatique <sup>155</sup>, témoins d'une perturbation neuroendocrine, sont également rapportés comme ayant un impact pronostique défavorable sur la survie.

La diminution de l'hémoglobine <sup>191</sup>, témoin d'une anémie, qui aggraverait donc le défaut d'oxygénation tissulaire périphérique, est également associée à un pronostic défavorable, et ce indépendamment de la créatininémie <sup>140, 197, 199</sup>, qui permet de mesurer l'atteinte rénale concomitante. Enfin, l'augmentation de la bilirubinémie <sup>152, 194, 199</sup>, qui témoigne d'une perturbation hépatique est également un facteur pronostique majeur associé à une mortalité plus élevée.

#### *1.2.2.7. Les facteurs pronostiques radiographiques et échocardiographiques*

Concernant les facteurs pronostiques radiographiques majeurs, l'index cardiothoracique augmenté <sup>162</sup> est associé à une mortalité plus importante. Néanmoins, la même étude, réalisée à partir des données de l'essai V-HeFT, montrait une corrélation faible entre la fraction d'éjection du ventricule gauche et l'index cardiothoracique, suggérant que l'examen radiologique du thorax n'était pas approprié pour évaluer la présence ou la sévérité du

dysfonctionnement ventriculaire. Toutefois, cette étude a permis de mettre en évidence une corrélation entre le pic de VO<sub>2</sub> à l'exercice et l'index cardiothoracique, indépendamment de la fraction d'éjection du ventricule gauche, permettant d'envisager une bonne estimation de la capacité fonctionnelle cardiaque par sa mesure chez l'insuffisant cardiaque chronique.

L'œdème pulmonaire radiologique était également un facteur pronostique péjoratif <sup>189</sup>.

La littérature sur les facteurs pronostiques échographiques retrouve de nombreux facteurs pronostiques péjoratifs majeurs : une fraction d'éjection du ventricule gauche abaissée <sup>154, 158, 162, 165, 168, 169, 172, 173, 182, 183, 185, 189, 194, 200</sup>, un temps de décélération de l'onde E abaissé <sup>168</sup>, un Left Ventricular Stroke Work Index abaissé <sup>152, 155, 209</sup>, une pression capillaire pulmonaire augmentée <sup>156, 158, 160, 161</sup>, une pression artérielle pulmonaire systolique augmentée <sup>208</sup>, une pression artérielle pulmonaire diastolique augmentée <sup>161, 164</sup>, un volume télédiastolique du ventricule gauche augmenté <sup>208</sup>, une pression télédiastolique du ventricule gauche augmentée <sup>185</sup>, un diamètre télédiastolique du ventricule gauche augmenté <sup>164, 208</sup>, un diamètre télésystolique du ventricule gauche diminué <sup>209</sup>, un diamètre télédiastolique du ventricule droit diminué <sup>209</sup>, une dysfonction du ventricule droit <sup>204</sup>, une anomalie de la diastole <sup>204</sup>. L'ensemble de ces facteurs caractérise les fonctions systolique et diastolique des cœurs droit et gauche.

Les témoins de valvulopathie, comme la régurgitation mitrale <sup>204</sup>, l'EPSS (Mitral end point septal séparation) <sup>190</sup>, ou la sténose aortique <sup>204</sup>, sont également associés à un pronostic défavorable.

#### *1.2.2.8. Les facteurs pronostiques relevés à l'épreuve d'effort*

Une VO<sub>2</sub> max <sup>162, 164, 172, 201</sup> et une distance parcourue abaissée <sup>162</sup> étaient des facteurs pronostiques majeurs associés à une mortalité élevée.

Ainsi, cette revue systématique a permis de mettre en évidence divers facteurs pronostiques, mais souligne le fait que seul un petit nombre d'entre eux est retrouvé de manière répétée. Ce qui peut être le reflet de considérations méthodologiques, comme les tailles d'échantillons différentes, les populations sources différentes et plus ou moins homogènes (essai vs cohortes populationnelles), les durées de suivi différentes, un choix dans le recueil des données avec des mesures imparfaitement reproductibles, une sélection différente des variables prédictives candidates, des liens parfois complexes entre les variables. Néanmoins, malgré ces limites, on retrouve certains facteurs pronostiques de manière systématique, indépendamment de la population étudiée, des modalités de mesures effectuées, ou des durées de suivi. Il s'agit essentiellement de facteurs dont la mesure est accessible en routine : le stade NYHA, la fréquence cardiaque, la pression artérielle, l'IMC, la présence de signes congestifs. On retrouve également d'autres facteurs pronostiques accessibles en pratique courante comme la fraction d'éjection du ventricule gauche, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la natrémie, l'appréciation de la fonction rénale, l'hémoglobine. Nous avons résumé l'information concernant ces facteurs pronostiques dans notre revue de la littérature publiée en 2009<sup>44</sup>. Ces facteurs pronostiques peuvent être utilisés en pratique courante pour identifier les patients les plus à risque, afin de leur proposer des interventions efficaces et d'améliorer leur survie. Ces facteurs pronostiques ont également permis à certains auteurs la construction de systèmes de cotation permettant une prédiction individuelle du risque de décès<sup>172, 191, 198, 210, 211</sup>. Jusqu'à maintenant, nous avons considéré la question du pronostic dans l'insuffisance cardiaque, une fois le syndrome identifié comme tel chez les patients. Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, ce syndrome s'inscrit dans la continuité de certaines pathologies cardiaques sous-jacentes, c'est pourquoi la question du pronostic dans l'insuffisance cardiaque appelle à une précision de la problématique, que nous détaillons ultérieurement.

### ***1.3. Les interventions améliorant le pronostic dans l'insuffisance cardiaque***

On distingue en général deux types d'interventions modifiant le pronostic : les mesures individuelles (médicaments, dispositifs médicaux, interventions chirurgicales) d'une part, et les mesures collectives (éducatives et organisationnelles) d'autre part, ces dernières pouvant être plus ou moins complexes.

#### 1.3.1. Les mesures individuelles

##### *1.3.1.1. Les médicaments*

Katz <sup>5</sup> a étudié le nombre de pages dévolues aux différents traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque dans les différentes éditions des manuels de référence (The Heart de Hurst et le Braunwald's Heart Disease). A partir de ce travail, et en faisant l'hypothèse que le nombre de pages dévolues à un traitement dans un manuel de référence modifiera les pratiques thérapeutiques en conséquence, on peut retracer l'évolution des tendances thérapeutiques. Dans les années 1960 et 1970, le repos était recommandé, et les principaux médicaments étaient les diurétiques et les digitaliques. Le repos n'occupe plus aucune place dans les manuels depuis la fin des années 1990. Si les diurétiques ont occupé une place à peu près constante depuis les années 1960 à nos jours dans les manuels de référence, en revanche, la place consacrée aux digitaliques a considérablement diminué parallèlement à l'intérêt croissant pour les inotropes et les vasodilatateurs. Les médicaments inotropes positifs ont fait leur apparition dans les manuels au milieu des années 1970, de manière presque anecdotique jusqu'à la fin des années 1980, où ils ont commencé à occuper une place importante. Depuis la fin des années 1990, une place croissante a été accordée aux bêtabloquants et aux antagonistes neurohormonaux.

S'il est difficile de retrouver dans la littérature des essais cliniques démontrant l'efficacité des premiers médicaments utilisés, en particulier des diurétiques de l'anse, ce type d'étude a été

largement utilisé pour les autres molécules. En effet, on peut citer le DIG pour les digitaliques (Digoxin <sup>212, 213</sup>), V-HeFTIII pour les vasodilatateurs (V-HeFT III <sup>214</sup>) ; et CIBIS <sup>215</sup>, MERIT-HF <sup>216</sup>, COPERNICUS <sup>217</sup>, ou COMET <sup>218</sup> pour les bêtabloquants. Concernant les médicaments impliqués dans l'inhibition neurohormonale du système rénine angiotensine aldostérone, on peut aussi citer CONSENSUS I <sup>219</sup>, SAVE <sup>220</sup>, TRACE <sup>221</sup>, et SOLVD <sup>222</sup> pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui ont révolutionné la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ; Val-HeFT <sup>223</sup>, ELITE <sup>224</sup>, ou CHARM pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II <sup>220</sup>; ou encore RALES <sup>225</sup> et EPHEBUS <sup>226</sup> pour les antialdostérones.

En résumé, l'évolution des prescriptions médicamenteuses dans l'insuffisance cardiaque s'est déroulée en 4 phases : la première des années 60 au milieu des années 80, où elles comprenaient des diurétiques et des digitaliques ; la deuxième à partir de 1987, où les IEC ont été prescrits en plus des diurétiques, avec une baisse d'intérêt pour les digitaliques qui restaient réservés aux insuffisance cardiaque avec arythmie par fibrillation auriculaire ; la troisième à partir de 1995, où ont été ajoutés aux prescriptions précédentes, des bêtabloquants (c'est à cette époque qu'ont été mis en place les essais sur les sartans en comparaison aux IEC ou en complément des IEC) ; et la quatrième, à partir de 2000, où les prescriptions comprenaient également des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, et ont connues un regain d'intérêt pour la digoxine à faible dose suite à la publication des résultats de l'essai DIG. Nous avons résumé les différentes possibilités thérapeutiques médicamenteuses dans l'insuffisance cardiaque dans notre revue de la littérature publiée en 2009 <sup>44</sup>.

Ainsi, de nos jours, les possibilités thérapeutiques médicamenteuses dans l'insuffisance cardiaque sont-elles abondantes, et ont-elles probablement joué un rôle majeur dans la diminution de la mortalité liée à ce syndrome, en particulier pour sa forme ICFER <sup>140, 172, 198</sup>,

Les dernières recommandations de l'ESC<sup>51</sup> préconisent pour le traitement médicamenteux de l'ICFER de prescrire, en première intention, des diurétiques comme traitement symptomatique des signes de congestion, associés à un IEC (ou à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'intolérance aux IEC) et à un bêtabloquant. Si le patient reste à une classe NYHA comprise entre II et IV malgré ce traitement, les recommandations préconisent d'ajouter un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. Si la classe NYHA reste comprise entre II et IV, malgré ce traitement, les recommandations préconisent de réaliser une mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et un électrocardiogramme. Si la FEVG est inférieure ou égale à 35% et le rythme cardiaque sinusal avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 battements par minute, alors il est recommandé d'ajouter de l'ivabradine au traitement. Si fréquence cardiaque est inférieur à 70 battements par minute et la FEVG inférieure à 35% malgré le traitement médical, alors le recours aux dispositifs implantables doit être envisagé.

Pour les patients avec une ICPEP, il n'y a pas à l'heure actuelle d'essai concluant à l'existence de thérapeutiques médicamenteuses efficaces. Les dernières recommandations de l'ESC préconisent d'utiliser des diurétiques et des médicaments antihypertenseurs en cas d'hypertension et une prise en charge de l'ischémie myocardique le cas échéant.

### *1.3.1.2. Les mesures non médicamenteuses*

D'autres interventions thérapeutiques, non médicamenteuses, ont montré leur efficacité dans la prise en charge des patients en insuffisance cardiaque. Il s'agit de dispositifs médicaux implantables tels que les pacemakers, ou les défibrillateurs implantables, dont l'essai COMPANION a permis de montrer l'efficacité<sup>227</sup>, permettant de juguler les troubles du rythme cardiaque, ou la désynchronisation des contractions des ventricules. Ces dernières

décennies ont vu l'émergence de l'assistance circulatoire mécanique, comme une thérapie de substitution jusqu'à la transplantation cardiaque, ou comme alternative à la transplantation cardiaque. La chirurgie valvulaire ou de transplantation cardiaque élargit encore les possibilités thérapeutiques dans les interventions non médicamenteuses.

### 1.3.2. Les mesures collectives

A côté d'interventions réalisées au niveau du patient (médicaments, DM), on trouve des interventions visant la population des insuffisants cardiaques. Il s'agit généralement d'interventions sur le système de santé, avec comme objectif de réorganiser la prise en charge du patient afin de l'optimiser.

Ce type d'interventions est qualifié d'intervention complexe c'est à dire comprenant de plusieurs composantes, pour lesquelles l'évaluation est souvent difficile à cause des problèmes rencontrés dans la mise en œuvre, l'identification de ce qui est réalisé, la documentation de ce qui est réalisé et la reproductibilité de ces interventions <sup>228</sup>. Selon Craig, ce qui définit une intervention complexe est à la fois le nombre de composants interagissant entre le groupe recevant l'intervention et le groupe témoin, le nombre et les difficultés posées par le comportement des individus censés délivrer ou recevoir l'intervention, le nombre de groupes recevant l'intervention, le nombre et la variabilité des critères de jugement, et le degré de flexibilité ou de contrainte concédé par l'intervention <sup>229</sup>. On peut citer par exemple l'éducation thérapeutique du patient, ou des programmes de disease ou de case management, impliquant des acteurs hospitaliers et extrahospitaliers du système de santé et d'une organisation de la prise en charge des patients en réseaux de soins. Leur point commun est d'avoir montré leur efficacité à l'aide d'études de haut niveau de preuve (essais ou des méta-analyses d'essais), les amenant à intégrer désormais les recommandations sur la prise en charge des patients insuffisants cardiaques <sup>51</sup>. Néanmoins, l'évaluation de tels programmes



dans un contexte différent de celui de l'essai contrôlé randomisé (système de santé avec une offre de soins différente, attitude de consommation du soin par les patients différentes, et attentes par rapport au système de soins différentes), soulève la question de la reproductibilité de ces résultats, et donc le problème de la méthode d'évaluation de leur impact lorsque l'essai randomisé n'est plus éthiquement possible.

#### ***1.4. Problématique : la question du pronostic dans l'insuffisance cardiaque***

A l'image d'autres maladies chroniques avec une phase de latence plus ou moins longue entre le début de la maladie et le diagnostic, la caractérisation de l'insuffisance cardiaque ne peut s'affranchir de préciser le niveau d'évolution de la maladie à laquelle on s'intéresse. En effet, il peut s'agir de la période asymptomatique, du début de la maladie, du début des symptômes, du niveau avancé de la maladie ou du décès lié à la maladie. Or le développement de l'insuffisance cardiaque repose sur la préexistence d'une autre condition, parfois considérée comme pathologique elle-même et revêtant souvent un caractère chronique, comme par exemple le diabète ou l'hypertension artérielle, elle-même parfois pauci-symptomatique voire asymptomatique. En conséquence, la définition de l'insuffisance cardiaque conduit à des problèmes de sémantique épidémiologique, notamment pour caractériser le pronostic dans cette maladie, puisque la maladie chronique débute en général bien avant qu'on ne soit en mesure de la détecter.

Classiquement en épidémiologie, on évoque le terme de facteur de risque d'une maladie lorsque l'on étudie les causes d'une maladie. La mise en évidence d'un facteur de risque consiste en effet à identifier et à mesurer la force de l'association entre l'exposition à un facteur et la survenue de la maladie, dans une étude épidémiologique adaptée. Ces deux critères faisant partie des neuf critères de causalité d'Austin Bradford Hill : force de l'association, preuve expérimentale (au sens de Hill, l'expérience n'est pas ce que l'on

restreint aux études expérimentales de nos jours, c'est à dire les essais, mais l'ensemble des études épidémiologiques observationnelles ou interventionnelles qui contribuent à mesurer des associations entre facteurs d'exposition ou intervention et pronostic), relation dose-effet, temporalité, analogie, plausibilité, spécificité, reproductibilité, et cohérence.

De la même manière, on définit le terme de facteur pronostique d'une maladie lorsque l'on met en évidence les facteurs responsables d'une modification du pronostic des individus porteurs d'une maladie. C'est-à-dire que la force de l'association entre l'exposition à ce facteur et le pronostic des personnes porteuses de la maladie, la plupart du temps jugée sur la mortalité, est mesurée dans une étude épidémiologique adéquate garantissant une preuve expérimentale, au sens où l'entendait Hill, de son caractère statistiquement significatif.

Pour résumer, on utilise le terme de facteur de risque lorsque l'on cherche à définir les causes d'une maladie, et de facteur pronostique lorsque l'on s'intéresse aux causes de la détérioration de l'état de santé, une fois que la maladie a débuté. En conséquence, les états de santé définis d'un point de vue clinique comme des étiologies de l'insuffisance cardiaque devraient correspondre d'un point de vue épidémiologique à des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque. D'autre part, les facteurs associés à la mortalité chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque devraient être considérés comme des facteurs pronostiques.

Néanmoins, comme précédemment relevé, le début de l'insuffisance cardiaque est difficile à préciser. En effet, il existe dans ce syndrome une phase de latence entre les premières manifestations biologiques ou histologiques et les premiers symptômes cliniques, qui peut retarder le diagnostic, responsable d'une grande imprécision dans la datation du début de la maladie. Par exemple, un patient hypertendu peut adapter sa structure myocardique afin de maintenir un débit cardiaque qui permette de répondre aux besoins de l'organisme malgré cette surcharge de pression, sans pour autant qu'il ne présente de symptôme d'insuffisance cardiaque. Or, les modifications histologiques du myocarde observées chez ces patients sont

comparables à celles retrouvées chez les patients insuffisants cardiaques, quelle que soit l'étiologie du syndrome (hypertension ou infarctus du myocarde notamment). Ainsi, d'un point de vue épidémiologique, la distinction entre facteur de risque et facteur pronostique dans l'insuffisance cardiaque est moins aisée que dans d'autres maladies chroniques.

De plus, comme nous l'avons relevé précédemment, certains facteurs de risque d'insuffisance cardiaque sont aussi des facteurs pronostiques, comme par exemple le diabète. Ainsi, une intervention visant à réduire le même facteur pourra avoir un impact au niveau populationnel en réduisant à la fois l'incidence de la maladie et la mortalité.

Par ailleurs, si l'on considère l'infarctus du myocarde, qui est l'une des étiologies de l'insuffisance cardiaque, et l'insuffisance cardiaque elle-même dans le modèle d'Evans (Figure 2), ces deux éléments caractériseraient plus un état de santé ou une maladie qu'un déterminant sur lequel les efforts pourraient être produits pour en diminuer les effets et améliorer ainsi l'état de santé. De surcroît, dans le modèle complet de prévention des maladies chroniques, présenté par Turnock (Figure 3), on constate qu'il n'y a pas de distinction en termes de niveau de prévention et de nature d'intervention entre des patients ayant présenté un infarctus du myocarde et des patients insuffisants cardiaques. Dans les deux cas, il s'agit de populations « malades » sur lesquelles des démarches de prévention tertiaire, reposant sur des prises en charge spécialisées en secteur hospitalier ou communautaire, sont susceptibles d'améliorer ou de maintenir l'état de santé. Ainsi, d'un point de vue santé publique, la distinction entre facteur de risque et facteur pronostique dans l'insuffisance cardiaque ne revêt pas systématiquement d'intérêt particulier en termes de prévention ou de promotion de la santé.

En conséquence, la distinction entre facteurs pronostiques chez des insuffisants cardiaques et facteurs de risque d'insuffisance cardiaque n'apparaît pas aussi aisée et pertinente que dans d'autres maladies chroniques, comme par exemple la séropositivité au virus de

l'immunodéficience humaine.

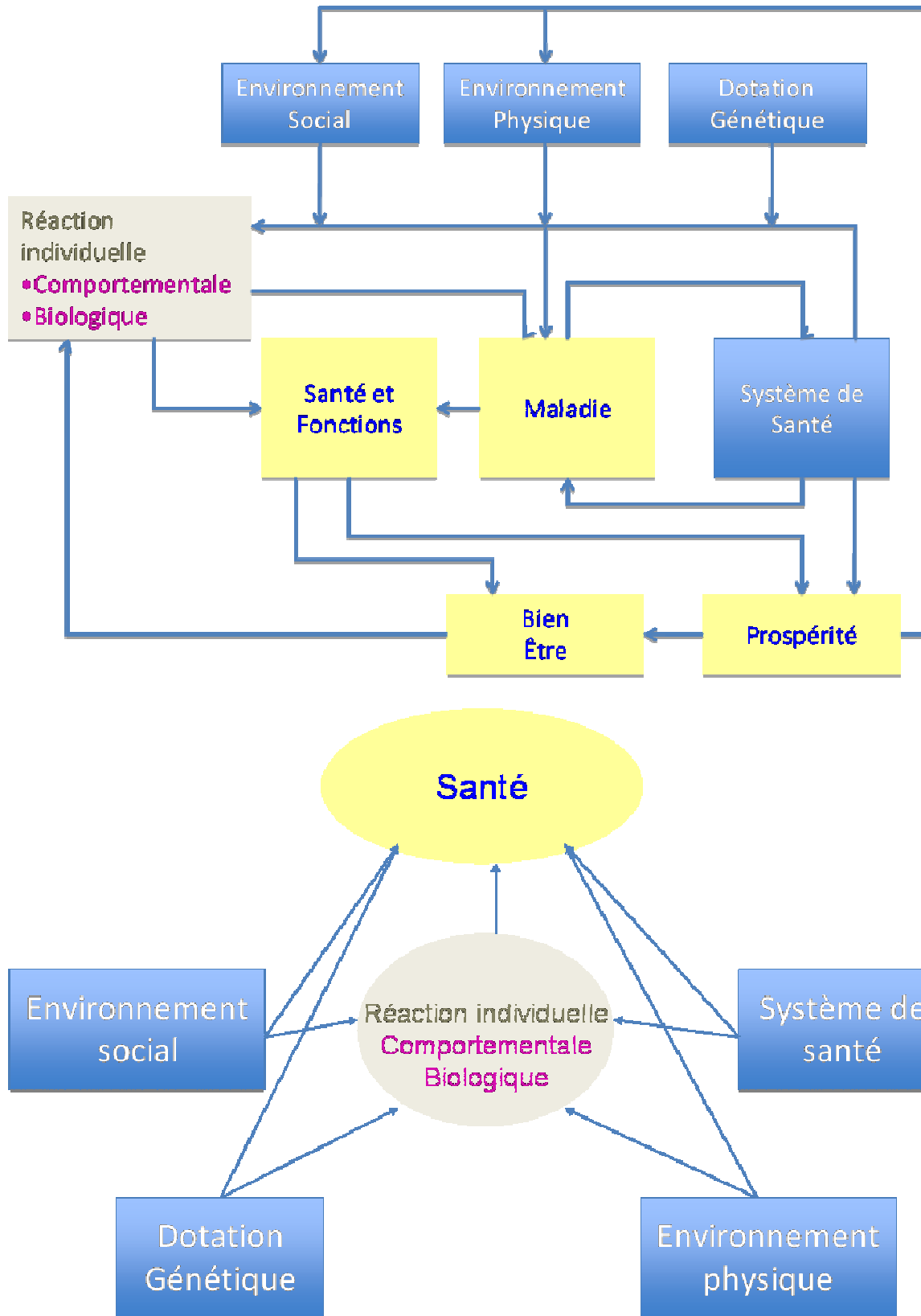


Figure 2. Modèle d'Evans<sup>230</sup>

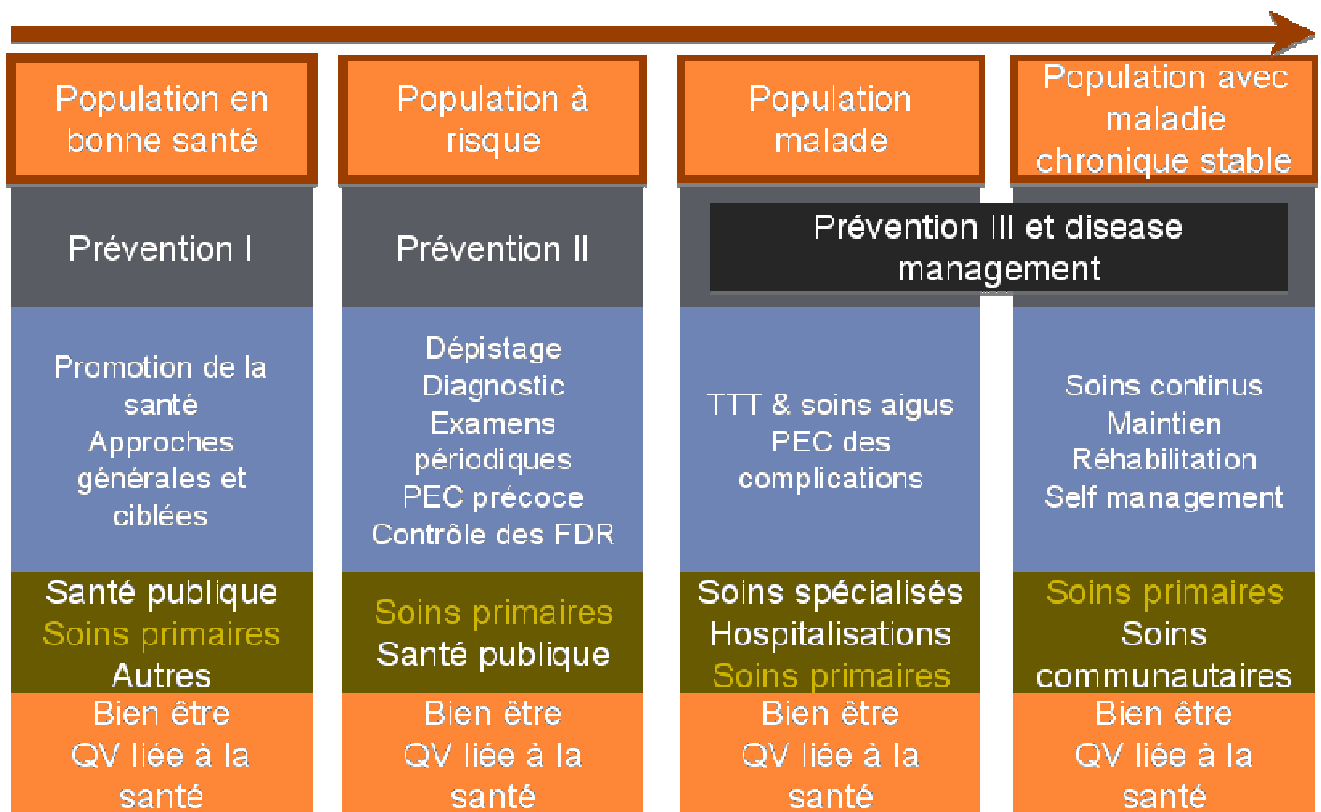


Figure 3. Modèle complet de prévention des maladies chroniques <sup>231</sup>

Ainsi, nous avons retenu pour ce travail de thèse une définition très large du pronostic, c'est-à-dire l'état de santé permettant d'apprécier le devenir du patient, ou des facteurs pronostiques, c'est à dire les facteurs associés à ce pronostic dans l'insuffisance cardiaque, en se plaçant très tôt dans l'évolution du syndrome, donc à la limite de la notion de facteur de risque, ou très tard, donc dans la notion plus consensuelle de facteur pronostique, dans l'évolution de la maladie.

## **PARTIE 2 : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : FACTEURS DE RISQUE, FACTEURS PRONOSTIQUES ET INTERVENTIONS DANS L'IC – ASPECTS EXPERIMENTAUX**

Après avoir examiné les productions de la littérature sur le pronostic dans l'insuffisance cardiaque, plusieurs axes de travail se sont dégagés pour répondre aux questions non résolues, qui permettraient in fine d'améliorer la prévention dans ce syndrome. Puisque l'hypertension artérielle est une des principales étiologies de l'insuffisance cardiaque, et dans une optique de prévention primaire, nous avons dans un premier temps cherché à évaluer la valeur pronostique des marqueurs de fibrose cardiaque chez des patients à risque de développer une insuffisance cardiaque dans l'évolution d'une hypertension artérielle. Dans un deuxième temps, dans une finalité de prévention secondaire, nous avons étudié le pronostic et les facteurs associés à ce pronostic chez les patients en insuffisance cardiaque. Devant le manque de données sur le pronostic à très long terme des patients en insuffisance cardiaque avancée et à fraction d'éjection du ventricule gauche réduite, nous avons décrit la survie globale à 15 ans chez ces patients, et identifié les facteurs associés à ce pronostic. Par ailleurs, face à la particularité du profil des patients en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche préservée, et à leur pronostic plus favorable, nous avons décrit à partir d'une étude d'envergure nationale, la survie globale et les facteurs pronostiques dans cette sous-population. Enfin, dans une finalité de prévention tertiaire, nous avons évalué l'impact d'une prise en charge spécialisée des patients en insuffisance cardiaque, reposant sur des interventions complexes, à travers deux types d'interventions différentes, diffusées dans 2 territoires différents. Nous présentons les résultats de ces travaux dans cette deuxième partie.

## ***2.1. Evaluer la valeur pronostique des marqueurs de fibrose chez les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque dans l'évolution d'une hypertension artérielle***

Comme indiqué dans l'introduction de ce travail de thèse, l'insuffisance cardiaque est une maladie chronique qui, malgré de longues périodes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, évolue inexorablement vers le décès du patient ou de l'organe (transplantation cardiaque). Ainsi, comme dans de nombreuses autres maladies chroniques, on ne guérit généralement pas d'une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi les démarches de prévention primaire devraient concentrer une part importante des efforts si l'on souhaite diminuer l'importance de cette affection, ou au moins son incidence, et par voie de conséquence, sa prévalence et sa mortalité spécifique. La prévention primaire s'appuie sur les actions visant à diminuer la fréquence ou à prendre en charge les facteurs de risque d'une affection afin d'en éviter la survenue. Parmi les facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque, Levy a montré à partir des données de l'étude de Framingham<sup>232</sup>, que la fraction de risque attribuable à l'hypertension artérielle était de 39% chez les hommes et de 59% chez les femmes, ce qui place ce facteur de risque au premier rang des facteurs impliqués dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Si l'on pouvait se baser sur des marqueurs biologiques simples en termes de réalisation, d'accessibilité et d'interprétation pour identifier, parmi les individus hypertendus, ceux qui ont le plus grand risque de développer une insuffisance cardiaque, alors on pourrait décider de fixer des cibles tensionnelles plus basses, et proposer des schémas thérapeutiques préventifs adaptés chez ces patients, afin de réduire l'incidence de l'insuffisance cardiaque.

Parmi les marqueurs biologiques qui répondent aux critères cités ci-dessus, on retrouve les marqueurs sériques de fibrose cardiaque. Ils sont les témoins d'un renouvellement de la

matrice extracellulaire cardiaque, contribuant largement par son altération à une modification architecturale majeure, conduisant à une hypertrophie ventriculaire gauche. Cette hypertrophie ventriculaire gauche est observée dans l'évolution naturelle de l'hypertension artérielle vers l'insuffisance cardiaque, sous la forme initiale d'un mécanisme compensateur, qui devient par la suite délétère <sup>233</sup>. L'hypertension artérielle systémique crée une surcharge chronique au niveau du ventricule gauche, qui résulte en une accumulation de fibres de collagène au niveau du myocarde par excès de synthèse et défaut de dégradation de ces fibres <sup>234, 235</sup>. Par exemple, l'hypertension artérielle est associée à une réduction relative de la concentration plasmatique de télopeptides de collagène, ce qui suggère une diminution de l'activité protéolytique des enzymes impliquées dans la lyse du collagène, représentées par la famille des métalloprotéinases matricielles (MMP) <sup>236-238</sup>. Parallèlement à cette réduction des concentrations plasmatiques de MMP, une augmentation des enzymes inhibant leur activité, les inhibiteurs tissulaires des MMP (TIMP), a été décrite chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie de ventricule gauche <sup>239-245</sup>. Il a même été rapporté un gradient croissant de concentrations sériques de TIMP-1 dans les 4 populations suivantes : patients non hypertendus, patients hypertendus, patients avec une hypertrophie ventriculaire gauche sans insuffisance cardiaque, patients avec une insuffisance cardiaque chronique et une hypertrophie ventriculaire gauche <sup>245</sup>. Ceci suggère que l'évolution de la maladie hypertensive vers l'insuffisance cardiaque pourrait être liée une augmentation de ce marqueur sérique dont le dosage est réalisable dans un laboratoire de ville. De la même manière, il paraissait intéressant d'étudier les produits de la synthèse et de la dégradation du collagène présent dans cette matrice, c'est à dire le collagène de type I et le collagène de type III. L'objectif est d'expliquer si les désordres histologiques observées au niveau de la matrice extracellulaire cardiaque dans l'évolution de l'hypertension artérielle vers l'insuffisance cardiaque, était plus reliés à un excès de synthèse, à un défaut de dégradation, ou à un déséquilibre de



renouvellement. Les produits de synthèse sont représentés par les peptides N-terminaux du procollagène de type III (PIIINP) et du procollagène de type I (PINP), et par le propeptide C-terminal du procollagène de type I (PIP). Les produits de dégradation incluent le télopeptide C-terminal du collagène de type I (ICTP).

Nous avons évalué la valeur pronostique des marqueurs du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque dans une population de patients hypertendus sans antécédent cardiovasculaire.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (**Article 1**) sous la forme d'un article original dans une revue internationale à comité de lecture, présenté dans sa forme publiée, ci-après.

ORIGINAL  
ARTICLEPrognostic value of serum PIIINP, MMP1  
and TIMP1 levels in hypertensive patients:  
a community-based prospective cohort  
studyNelly Agrinier<sup>a,b,c\*</sup>, Nathalie Thilly<sup>a,b,c</sup>, Jean-Marc Boivin<sup>d</sup>,  
Brigitte Dousset<sup>e</sup>, François Alla<sup>a,b,c</sup> and Faiez Zannad<sup>d</sup><sup>a</sup>INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France<sup>b</sup>CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, F-54 000, France<sup>c</sup>Université de Lorraine, CIC-EC, CIE 6, Nancy, F-54 000, France<sup>d</sup>Departement of Cardiology, INSERM, CIC9501 and U961, CHU Nancy, Hypertension and Heart Failure Unit, CHU, Université de Lorraine, 54500, Vandœuvre les Nancy, France<sup>e</sup>Laboratoire de biochimie spécialisée, CHU Nancy, Nancy, France

## Keywords

biological markers,  
extracellular matrix,  
hypertension,  
hypertrophy, left  
ventricular,  
prognosisReceived 27 January 2012;  
revised 4 May 2012;  
accepted 1 June 2012\*Correspondence and reprints:  
nelly.agrinier@medecine.  
uhp-nancy.fr

## ABSTRACT

The purpose of this study was to examine the prognostic value of serum ECM biomarkers in hypertensive patients with no history of cardiovascular events. In a community-based cohort study of 125 hypertensive patients free of cardiovascular events, we collected clinical data and blood samples to assess serum levels of amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP), matrix metalloproteinase type 1 (MMP1) and tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1). Left ventricular hypertrophy (LVH) was assessed using the ECG Cornell product. Patients were followed up for death or cardiovascular hospitalisation. We used Cox regression models to assess the prognostic value of ECM biomarkers. The sample included 60.8% women; the mean ( $\pm$ SD) age was 62.9 ( $\pm$ 11.4) years. Patients were followed up for a median of 5.5 years, during which 23 events (five deaths) occurred. PIIINP ( $3.2 \pm 1.0$  vs.  $2.6 \pm 0.8$   $\mu$ g/L,  $P = 0.001$ ) and TIMP1 ( $886 \pm 168$  vs.  $751 \pm 202$   $\mu$ g/L,  $P < 0.001$ ) levels were higher in the presence of LVH than with no LVH. Basal MMP1 serum levels were significantly associated with CV events (MMP1: HR, 1.06; 95%CI [1.02–1.09]). Adjusting for confounders did not modify this result. Cardiac fibrosis, as assessed with serum ECM biomarkers, might develop early in hypertensive patients and is predictive of cardiovascular events or death.

## INTRODUCTION

Following cardiac injury, such as in myocardial infarction (MI), reparative and reactive structural mechanisms, consisting of extra cellular matrix (ECM) alterations, occur within the myocardium. An excessive deposition of collagen in ECM, leading to increased myocardial stiffness, is observed. These contribute to left ventricular (LV) remodelling and diastolic and systolic dysfunction, ultimately leading to heart failure syndrome [1]. In the same way, recent works

highlighted the association between myocardial fibrosis, cardiac hypertrophy and impaired prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy [2]. Type I and III collagens are the major fibrillar collagens in the myocardium [3]. They provide, through a highly organized structure and architecture, structural integrity to adjoining myocytes and contribute to overall LV pump function through the coordination of myocyte shortening [4]. An imbalance in ECM turnover results in type I and type III collagen accumulation leading to myocardial fibrosis [4]. Amino-terminal peptide of type III

(PIINP) procollagen is a serum marker of fibrosis reflecting collagen synthesis. Elevation of fibrosis markers, reflecting intramyocardial collagen turnover [5,6], is observed in elderly individuals with diastolic or systolic heart failure [7]. In addition, serum levels of PIINP correlate to infarct size, left ventricular dysfunction and the extent of coronary artery disease in patients with MI [8]. Besides, ECM remodelling is largely determined by the balance of degradative enzymes, the matrix metalloproteinase (MMP), with respect to endogenous tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) [9]. Furthermore, MMP and TIMP plasma levels are used as surrogate markers of a localized process that occurs within remodelling tissue structure [4], especially within the myocardium.

The prognostic value of serum markers of myocardial fibrosis and remodelling is now established in patients admitted for acute MI [10–12] or chronic heart failure [13–15]. Increased MMP9 serum levels are associated with higher rates of death and chronic heart failure hospitalisation [12].

Fewer studies have investigated serum markers of myocardial fibrosis and remodelling in patients with hypertension. Increased MMP9 and TIMP1 serum levels were observed in Framingham cohort subjects with no history of a cardiovascular event and taking antihypertensive treatment [16,17], suggesting that hypertensive patients have altered serum markers of myocardial fibrosis and remodelling levels compared with normotensive individuals. An unbalanced MMP/TIMP ratio may lead to ECM accumulation and fibrosis [4]. Also, increased levels of ECM biomarkers in patients with hypertension and diabetes but no HF suggest that ECM remodelling may occur early in the presence of risk factors [18]. Moreover, in hypertensive patients, increased PIINP or MMP2 serum levels are associated with diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy [19,20] and NYHA functional class [21]. In the same way, higher MMP9 serum levels are associated with higher Framingham cardiovascular risk scores in hypertensive patients [22]. Finally, in a recent case-control study, chronic heart failure patients had higher TIMP1 and MMP9 serum levels than controls with hypertension and no history of heart failure [23].

Little is known about the value of serum markers of myocardial fibrosis and remodelling in predicting the occurrence of cardiovascular events in hypertensive patients. The purpose of this study was to assess the prognostic value of ECM biomarkers in hypertensive patients with no history of cardiovascular event.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

This was a community-based prospective cohort study.

### Study sample

Hypertensive patients were recruited consecutively over a 6-month inclusion period from the practices of 10 general practitioners in the Lorraine region of north-east France. Inclusion criteria were age  $\geq 18$  years and essential hypertension. Essential hypertension was defined as a systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$  mmHg or a diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mmHg on both of two standard mercury sphygmomanometer measurements after a 10-min supine rest, or treatment with at least one antihypertensive drug, as defined in guidelines [24], with no identifiable causes of hypertension revealed by the interview or the clinical examination. Exclusion criteria were as follows: known or suspected causes of hypertension (such as sleep apnoea, drug-induced or drug-related hypertension, chronic kidney disease, primary aldosteronism, renovascular disease, chronic steroid therapy and Cushing syndrome, pheochromocytoma, coarctation of the aorta, thyroid or parathyroid disease) [24], history of MI, symptomatic heart failure, intermittent claudication, angina pectoris, heart valve disease, stroke, conduction or rhythm disturbance and pregnancy. The local research ethics committee approved the study protocol and all participants gave their written informed consent.

### Data collection and assessment of cardiovascular risk at inclusion

General practitioners conducted standardized interviews and clinical examinations to collect baseline sociodemographic (age and sex), therapeutic and clinical data. Clinical data included history of inflammatory diseases known to alter serum ECM biomarker levels, cardiovascular risk factors, hypertension duration, body mass index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), calculated by dividing the weight by the squared height, SBP and DBP. The average value of two consecutive blood pressure measurements was used for the statistical analyses. A 12-lead ECG was performed at baseline to test for the presence of LVH, defined as a Cornell product ( $(\text{RVL} + \text{SV3} (+ 6 \text{ in women})) \times \text{QRS duration}) > 2.346 \text{ mm.s}$ ).

We adopted a three-level risk stratification (low, moderate, high), based on the guidelines of the 6th joint national committee [25], to assess the global

cardiovascular risk (JNC6 CV risk) of each patient. The JNC6 CV risk was considered low if there were no LVH and no associated risk factors, moderate if there was no LVH and at least one risk factor among smoking, dyslipidemia, age older than 60 years, sex (men or postmenopausal women) and family history of cardiovascular disease (women under age 65 or men under age 55), and high if there was a LVH and/or a diabetes mellitus whatever the other risk factors.

Blood samples were drawn at inclusion and the following ECM biomarkers were assessed in peripheral blood: PIIINP, matrix metalloproteinase type 1 (MMP1) and tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1). The samples drawn were centrifuged at 1800g for 10 min to separate clots from sera prior any measure. Technicians blinded to clinical data performed all assays.

Commercial radioimmunoassay (Orion Diagnostica, Espoo, Finland) was used to measure PIIINP. Determinations of TIMP1 and MMP1 were made with ELISA kits (Amersham Pharmacia Biotech, Courtaboeuf, France).

The sensitivity (i.e. the lowest concentration different from zero) was 0.2 µg/L for PIIINP, 1.7 µg/L for MMP1 and 1.25 µg/L for TIMP1.

Normal serum ranges were provided by the assay manufacturer and were based on a Finnish population. These ranges were [1.7–4.2] µg/L for PIIINP, [0.0–1.7] µg/L for MMP1 and [852–1417] µg/L for TIMP1.

### Follow-up and assessment of endpoint

The study lasted 6 years. Patients were followed for a median of 5.5 years. The endpoint was the following composite criterion: all-cause death or hospitalization because of a non-fatal cardiovascular event. A cardiovascular event was defined as the presence of at least one of the following event: hospitalization for *de novo* heart failure, myocardial infarction, coronary revascularization, transient ischaemic attack, stroke, cerebral haemorrhage, arrhythmias including pace-maker indication, end-stage renal insufficiency and peripheral vascular disease (intermittent claudication, dissecting aneurysm and peripheral occlusive arterial disease). In patients with multiple events during the follow-up, only the first one was considered for the analyses. Events were collected from the medical record of each patient and by interviewing the general practitioner.

### Statistical analyses

First, descriptive statistics were used to assess the baseline sociodemographic, therapeutic, clinical and biological characteristics of included patients, overall and by

LVH status. Continuous variables were presented as means and standard deviations (except for hypertension duration – median and range, owing to skewed distribution), and categorical variables as numbers and percentages. We compared baseline characteristics in patients with and without LVH, using Pearson's chi-square test for categorical variables and the Student's *t*-test or the Satterthwaite's test for continuous variables. Then, we presented a detailed description of the events occurring during the follow-up.

Second, bivariate analyses were used to identify baseline patient characteristics that were potential confounders for the association between event-free survival and baseline serum ECM biomarker levels. Baseline patient characteristics associated with both ECM biomarkers and event-free survival at a statistically significant level were retained as confounding factors for multivariate analyses of event-free survival. Baseline serum ECM biomarker levels were considered as both continuous and binary variables, with a threshold set at the 90th percentile. In addition, the enzymatic ratio (MMP1/TIMP1) was considered as a continuous variable in the analyses. When serum ECM biomarker levels were considered as continuous variables, we used ANOVA (and linear regression models) to assess their association with qualitative (and quantitative) variables. When serum ECM biomarker levels were considered as binary variables, we used Pearson's chi-square test (and the Student's *t*-test) to assess their association with qualitative (and quantitative) variables. Finally, we assessed the crude associations between baseline patient characteristics and event-free survival, using Cox proportional hazard models.

Third, event-free survival during the follow-up period was examined using the Kaplan–Meier method and compared in the two serum ECM biomarker level categories (higher and lower than the 90th percentile) using the logrank test. We used Cox proportional hazard models to explore the crude and adjusted associations between serum ECM biomarker levels and event-free survival. Owing to the number of events, we chose to adjust the models for two main confounders: JNC6 CV risk as a binary composite cardiovascular risk variable (high vs. low to moderate risks) and BMI as a continuous variable. In sensitivity analyses of the models, we further adjusted for variables highlighted by bivariate analyses, and current knowledge led us to further adjust for inflammatory diseases known to alter serum ECM biomarker levels, beta-blocker [26] and calcium channel blocker [27] treatment, considered as

binary variables. We checked all the semi-parametric models for the proportional hazard assumption, by testing the time-dependent covariates and for the log linearity assumption. Results are reported as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) and *P*-values. Analyses were performed with SAS version 9.2 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The significance level was set at 0.05.

## RESULTS

### Baseline patient characteristics

Our study included 125 hypertensive patients. Mean age at inclusion was  $62.9 \pm 11.4$  years. Seven (5.9%) patients had a history of inflammatory disease. Patient characteristics stratified by the presence or absence of LVH are detailed in Table I. Baseline values of serum ECM biomarker levels stratified by LVH status are

detailed in Table II. PIIINP and TIMP1 serum levels were higher in hypertensive patients with LVH, as compared with hypertensive patients with no LVH ( $3.2 \pm 1.0$  vs.  $2.6 \pm 0.8$   $\mu\text{g/L}$  for PIIINP,  $P = 0.001$  and  $886 \pm 168$  vs.  $751 \pm 202$   $\mu\text{g/L}$  for TIMP1,  $P < 0.001$ ).

During the median follow-up of 5.5 years (range, 0.4–5.7 years), 23 events occurred. These included hospitalisation for *de novo* heart failure ( $n = 1$ ), MI and/or coronary revascularisation ( $n = 4$ ), transient ischaemic attack, stroke or cerebral haemorrhage ( $n = 4$ ), arrhythmias ( $n = 5$ ), end-stage renal insufficiency ( $n = 1$ ), lower limb ischaemia because of peripheral occlusive arterial disease ( $n = 3$ ), cardiovascular death ( $n = 3$ : one myocardial infarction, one transient ischaemic attack, one renal insufficiency) and deaths of unknown causes ( $n = 2$ ). Eleven (8.8%) patients were lost to follow-up at the end of the study (follow-up range for those patients, 0.41–5.5 years).

**Table I** Sample characteristics at baseline, overall and by LVH.

	Overall ( <i>n</i> = 125)		No LVH ( <i>n</i> = 59)		LVH ( <i>n</i> = 65)		No LVH vs. LVH <i>P</i> value
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sociodemographic variables							
Age (Mean $\pm$ SD), years	$62.9 \pm 11.4$		$61.7 \pm 11.4$		$64.0 \pm 11.4$		0.259 <sup>a</sup>
Sex (Men/Women; sex ratio)	49/76; 0.64		24/35; 0.68		25/40; 0.63		0.801 <sup>b</sup>
Cardiovascular risk							
Familial history of CV disease	64	52.0	37	62.7	27	42.9	0.028 <sup>b</sup>
Former or current smoker	17	13.6	12	20.3	5	7.7	0.041 <sup>b</sup>
Dyslipidemia	78	62.4	33	55.9	44	67.7	0.178 <sup>b</sup>
Diabetes mellitus	20	16.0	7	11.9	13	20.0	0.219 <sup>b</sup>
JNC6 CV risk							
Low	1	0.8	1	1.7	0	0.0	c
Moderate	52	41.6	51	86.4	0	0.0	
High	72	57.6	7	11.9	65	100.0	
BMI (Mean $\pm$ SD), kg/m <sup>2</sup>	$27.8 \pm 4.9$		$26.6 \pm 5.2$		$28.7 \pm 4.4$		0.021 <sup>a</sup>
Hypertension characteristics							
Systolic blood pressure (Mean $\pm$ SD), mmHg	$139 \pm 14$		$136 \pm 15$		$142 \pm 13$		0.021 <sup>a</sup>
Diastolic blood pressure (Mean $\pm$ SD), mmHg	$79 \pm 8$		$76 \pm 9$		$81 \pm 7$		0.014 <sup>a</sup>
Hypertension duration (median [Range]), years	10.2 [0.1–34.0]		8.4 [0.3–34.0]		14.6 [0.1–27.7]		0.014 <sup>a</sup>
Drug therapy							
Betablockers	35	28.0	14	23.7	21	32.3	0.289 <sup>b</sup>
Diuretics	47	37.6	19	32.2	27	41.5	0.283 <sup>b</sup>
ACE inhibitors	37	29.6	20	33.9	16	24.6	0.255 <sup>b</sup>
Calcium channel blockers	29	23.2	13	22.0	16	24.6	0.735 <sup>b</sup>

LVH, left ventricular hypertrophy; CV, cardiovascular; JNC6 CV risk, the 6th joint national committee-based cardiovascular risk stratification; BMI, body mass index; ACE, angiotensin-converting enzyme; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>*P* value for the Student's *t*-test.

<sup>b</sup>*P* value for Pearson's chi-square test.

<sup>c</sup>JNC6 CV risk level was not compared in LVH vs. No LVH as LVH status contributes to the JNC6 CV risk scoring.

**Table II** Baseline serum ECM marker levels overall and stratified by LVH.

	Overall (n = 125) Mean ± SD	No LVH (n = 59) Mean ± SD	LVH (n = 65) Mean ± SD	No LVH vs. LVH P value
PIIINP (µg/L)	2.9 ± 0.9	2.6 ± 0.8	3.2 ± 1.0	0.001 <sup>a</sup>
MMP1 (µg/L)	6.3 ± 6.0	5.5 ± 2.4	7.0 ± 7.9	0.166 <sup>a</sup>
TIMP1 (µg/L)	821 ± 196	751 ± 202	886 ± 168	<0.001 <sup>b</sup>
MMP1/TIMP1	7.3 ± 3.1	7.7 ± 3.6	6.9 ± 2.5	0.183 <sup>a</sup>

LVH, left ventricular hypertrophy, procollagen type III-N peptide (PIIINP), matrix metalloproteinase type 1 (MMP1) and tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1).

<sup>a</sup>P value for Satterthwaite's test.

<sup>b</sup>P value for the Student's *t*-test.

### Potential confounders for the associations between baseline ECM biomarker levels and event-free survival

None of the ECM biomarker was associated with a history of inflammatory disease. The serum level of each ECM biomarker was significantly associated with at least one major cardiovascular risk factor (Table III). Higher serum levels of PIIINP ( $\beta = 0.02$ ,  $p0.006$ ) and

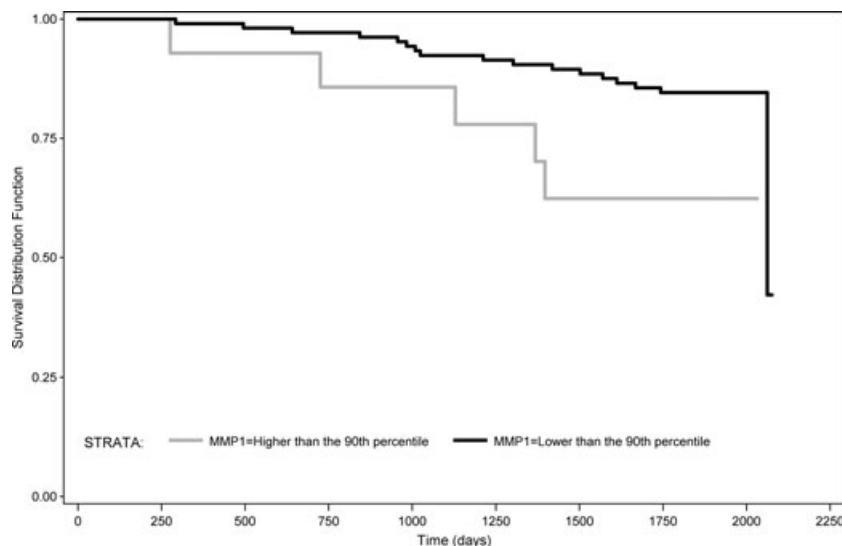
TIMP1 ( $\beta = 8.03$ ,  $P < 0.001$ ), and a lower MMP1/TIMP1 ratio ( $\beta = -0.06$ ,  $P = 0.034$ ) were associated with age at inclusion. A higher serum level of MMP1 ( $\beta = 2.71$ ,  $P = 0.014$ ) and a higher MMP1/TIMP1 ( $\beta = 1.55$ ,  $P = 0.008$ ) ratios were associated with male sex. A higher serum level of PIIINP ( $\beta = 0.04$ ,  $P = 0.025$ ) was associated with a higher BMI. A higher serum level of TIMP1 ( $\beta = 73.1$ ,  $P = 0.045$ ) was associated with dyslipidemia. Higher serum levels of PIIINP ( $\beta = 0.54$ ,  $P = 0.001$ ) and TIMP1 ( $\beta = 135.1$ ,  $P < 0.001$ ) were associated with LVH. Higher serum levels of PIIINP ( $\beta = 0.45$ ,  $P = 0.008$ ) and TIMP1 ( $\beta = 129.4$ ,  $P < 0.001$ ) were associated with a high JNC6 CV risk. A higher TIMP1 serum level was associated with higher SBP ( $\beta = 3.52$ ,  $P = 0.005$ ) and a longer hypertension duration ( $\beta = 5.10$ ,  $P = 0.033$ ). A lower MMP1/TIMP1 ratio ( $\beta = -0.05$ ,  $P = 0.009$ ) was associated with a higher SBP.

Among baseline patient characteristics, age (HR = 1.07, 95% CI [1.02–1.12],  $P = 0.003$ ), BMI (0.87 [0.78–0.97],  $P = 0.014$ ), DBP (0.94 [0.90–1.00],  $P = 0.034$ ) and hypertension duration (1.06 [1.01–1.12],  $P = 0.027$ ) were associated with event-free survival. LVH was not significantly associated with

**Table III** Regression coefficient ( $\beta$ ) for the association between baseline ECM biomarker serum levels and baseline patient characteristics.

	PIIINP (µg/L) (n = 118)		MMP1 (µg/L) (n = 115)		TIMP1 (µg/L) (n = 114)		MMP1/TIMP1 (n = 113)	
	$\beta$	P value	$\beta$	P value	$\beta$	P value	$\beta$	P value
History of inflammatory disease (ref = no)	0.71	0.058	-1.05	0.661	-14.4	0.854	-0.60	0.624
Cardiovascular risk								
Age, years	0.02	0.006	0.07	0.168	8.03	<0.001	-0.06	0.034
Gender (ref = women)	-0.26	0.130	2.71	0.014	7.67	0.835	1.55	0.008
Familial history of CV disease (ref = no)	-0.19	0.263	0.86	0.434	-65.5	0.069	0.43	0.457
Former or current smoker (ref = no)	-0.52	0.036	-0.16	0.921	-69.3	0.189	1.13	0.178
BMI Kg/m <sup>2</sup>	0.04	0.025	-0.03	0.787	4.77	0.189	-0.07	0.232
Dyslipidemia (ref = no)	0.17	0.342	0.92	0.408	73.1	0.045	0.38	0.515
Diabetes mellitus (ref = no)	0.22	0.347	2.75	0.065	26.7	0.596	-0.64	0.426
Electric LVH (ref = no)	0.54	0.001	1.45	0.185	135.1	0.001	-0.77	0.176
JNC6 CV risk (ref = low to moderate)	0.45	0.008	1.46	0.183	129.4	<0.001	-0.53	0.361
Hypertension characteristics								
Systolic blood pressure mmHg	0.01	0.110	0.00	0.990	3.52	0.005	-0.05	0.009
Diastolic blood pressure mmHg	0.01	0.198	0.00	0.970	2.16	0.310	-0.05	0.168
Hypertension duration, years	0.01	0.186	0.07	0.360	5.10	0.033	-0.05	0.215
Drug therapy								
Betablockers (ref = no)	-0.03	0.869	-0.75	0.534	-66.8	0.089	0.74	0.238
Diuretics (ref = no)	-0.22	0.200	-0.66	0.556	49.8	0.176	-0.30	0.611
ACE inhibitors (ref = no)	-0.09	0.633	-0.37	0.755	7.36	0.851	0.43	0.494
Calcium channel blockers (ref = no)	0.41	0.041	-0.89	0.485	114.0	0.006	-1.43	0.030

Procollagen type III-N peptide (PIIINP), matrix metalloproteinase type 1 (MMP1) and tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1). 6th joint national committee-based cardiovascular risk score (JNC6 CV risk), body mass index (BMI) and angiotensin-converting enzyme (ACE). Grey P values do not reach significance level of 0.05.



**Figure 1** Kaplan–Meier event-free survival curves according to baseline MMP1 serum level. Notes: Matrix metalloproteinase type 1 (MMP1). Grey lines for patients with marker serum level >90th percentile; Black lines for patients with marker serum level <90th percentile.

event-free survival (HR = 1.38 [0.58–3.20],  $P = 0.471$ ).

Hence, major cardiovascular risk factors and hypertension duration were identified here as potential confounding factors for the association between serum ECM biomarker levels and event-free survival.

### Association between baseline serum ECM biomarker levels and event-free survival

#### *Serum ECM biomarker levels as continuous variables*

The Baseline MMP1 (HR = 1.06 95% CI [1.02–1.09];  $P = 0.004$ ) serum level was associated with a higher

risk of event or death during the follow-up. Adjustment for JNC6 CV risk and BMI did not modify this result (Table IV). Further adjustment for treatments (beta-blockers and calcium channel blockers), DBP at baseline, and hypertension duration did not modify this result (MMP1: 1.05 [1.01–1.09],  $P = 0.011$ ). Further adjustment for history of inflammatory disease did not modify this result (MMP1: 1.05 [1.01–1.09],  $P = 0.010$ ).

#### *Serum ECM biomarker levels as binary variables*

At the end of the follow-up, five (33.3%) individuals with a MMP1  $\geq 8.3$   $\mu\text{g/L}$  at baseline presented an event, as compared with 17 (15.9%) individuals with a MMP1  $< 8.3$   $\mu\text{g/L}$  at baseline ( $P = 0.103$ ).

Kaplan–Meier survival curves (Figure 1) showed higher event-free survival rates in hypertensive patients with the lowest (<90th percentile) MMP1 serum level ( $P$  value for logrank test = 0.029).

In Cox models, after adjustment for JNC6 CV risk and BMI, a higher baseline MMP1 serum level was associated with a higher risk of event or death occurrence during follow-up (3.52 [1.21–10.28],  $P = 0.0021$ ). Further adjustment for treatment (beta-blockers and calcium channel blockers), DBP at baseline and hypertension duration did not modify this result (3.75 [1.20–11.82],  $P = 0.023$ ). Further adjustment for history of inflammatory disease did not modify this result (3.76 [1.17–12.10],  $P = 0.026$ ).

**Table IV** Crude and adjusted associations between baseline continuous serum ECM biomarker levels and event-free survival.

	Unadjusted HR [95% CI]	Unadjusted $P$ value	Adjusted <sup>a</sup> HR [95% CI]	Adjusted <sup>a</sup> $P$ value
PIIINP ( $\mu\text{g/L}$ )	1.15 [0.74–1.79]	0.534	1.20 [0.77–1.89]	0.421
MMP1 ( $\mu\text{g/L}$ )	1.06 [1.02–1.09]	0.004	1.05 [1.02–1.09]	0.005
TIMP1 ( $\mu\text{g/L}$ )	1.00 [0.99–1.00]	0.714	1.00 [0.99–1.00]	0.755
MMP1/ TIMP1	1.00 [0.87–1.15]	0.973	0.99 [0.86–1.14]	0.917

Procollagen type III-N peptide (PIIINP), matrix metalloproteinase type 1 (MMP1) and tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1).

<sup>a</sup>Adjusted for the 6th joint national committee-based cardiovascular risk score and body mass index.

## DISCUSSION

We observed that the baseline serum level of MMP1 was predictor of CV events or death in hypertensive patients initially free from CV events, independently of age, LVH and other major cardiovascular risk factors.

Cross-sectional associations between serum ECM biomarker levels and cardiovascular risk in hypertensive patients have been reported previously. For example, MMP9 and TIMP1 serum levels were found to be associated with CV risk factors and CV Framingham 10-year risk score in patients free of CV events at baseline [16,17]. Our results are consistent with these findings. Actually, we reported that the serum ECM biomarker levels were individually associated with at least one of the major cardiovascular risk factors. Results from the Framingham cohort showed that cardiac hypertrophy, as determined by echocardiographic measurements of LV mass, is associated with a poorer prognosis in a population CV event free at baseline [28], and in hypertensive patients [29]. We found that ECG LVH was not associated with a poorer prognosis in hypertensive patients with no history of CV events at baseline. However, hypertensive LVH is associated with both cardiomyocyte hypertrophy and excess of myocardial collagen. Moreover, remodelling of the ECM is not reflected in echocardiographic measurements of LV dimensions [30] but can be assessed by measuring serum levels of biomarkers of ECM [31–33].

Increased PIIINP or MMP2 serum levels were found to be associated with LV diastolic dysfunction, LVH [19,20] and NYHA functional class [21] in hypertensive patients. In the same way, chronic heart failure patients had higher MMP9 and TIMP1 levels than controls with hypertension [23]. Moreover, Tayebjee et al. reported that MMP9 and TIMP1 serum levels were higher in hypertensive patients than in normotensive controls [22]. All these results suggest that serum ECM biomarker levels are likely to be associated with cardiac fibrosis, leading to hypertension and progression towards heart failure via left ventricular hypertrophy. We also found that increased baseline PIIINP and TIMP1 serum levels were associated with ECG LVH. For instance, our results corroborate the hypothesis of higher collagen III synthesis in hypertensive patient with LVH, which is consistent with the previously observed associations between circulating biomarkers of collagen metabolism with myocardial alterations and functions in hypertensive heart disease [34]. Claiming causality between higher serum ECM biomarker levels,

hypertension and LVH would need further investigations with a proper longitudinal design and a follow-up including both ECM biomarker iterative assessment and BP measurement in healthy individuals with neither history of hypertension nor history of LVH.

We found that a higher MMP1 serum level predicted higher rates of events in hypertensive patients even after adjustment for ECG LVH. Conversely, MMP1/TIMP1 ratio was associated with neither baseline ECG LVH nor the occurrence of cardiovascular events during follow-up. This ratio was calculated to assess the balance between collagen degradation and synthesis, indirectly reflecting ECM turnover. Accordingly, we suggest that in addition to an unbalanced ECM synthesis over degradation ratio, as described by Alla et al. [18], an increased ECM turnover may help predict cardiovascular events in hypertensive patients free of such events at baseline.

To the best of our knowledge, no study has investigated the association between serum ECM biomarkers and CV outcome in hypertensive patients free from CV events. Previous results highlighted the prognostic value of ECM biomarker levels in other types of cardiac remodelling, such as increased MMP9 in patients with acute MI predicting cardiovascular events [12], or increased MMP2 associated with higher all-cause mortality and hospital readmission rates in patients with advanced heart failure [13]. Thus, the prognostic value of serum ECM biomarkers levels is now established for acute MI and heart failure. Our results shed new light on the prognostic value of MMP1 serum level in hypertensive patients free of cardiovascular events. As suggested by Zannad et al. [35], our results bring new insights to future assessment of cardiovascular risk profile in patients with no history of CV events, highlighting the possibility to assess, at an early stage of the disease, subclinical organ damage, namely cardiac fibrosis, further associated with impaired prognosis in hypertensive patients.

Our results may be affected by certain methodological limitations. First, a small sample size led to the choice of a composite end point and a probable lack of power reducing the adjustment possibilities for potential confounders in the multivariate analyses. Second, iterative testing because of the large number of serum ECM biomarkers assayed led to probable first-order risk inflation. Third, we arbitrarily set the threshold for serum ECM biomarker levels at the 90th percentile for the analyses because there was, to our knowledge, no conventional cut-off available for hypertensive patients at the time of our study. Four, increased serum ECM bio-



markers are not specific to cardiac fibrosis and could be associated with other inflammatory diseases [36]. Seven patients reported a history of inflammatory disease in our sample, and increased serum ECM biomarkers could have been explained by their inflammatory condition rather than by their cardiac fibrosis process related to the hypertension. However, assessing the putative confounding effect of the inflammatory condition on the prognostic value of ECM biomarkers by adjusting for inflammatory disease in the multivariate analyses did not affect our results. Lastly, echocardiographic data on LV mass were too scarce ( $n = 57$  valid echocardiographic measurements available out of 125 patients), and although the Cornell ECG voltage strongly correlates with echocardiographically estimated left ventricular mass [37], the lack of association between LVH and the outcome in our analyses was probably the result of lack of power relative to a small sample size, poor sensitivity of the Cornell index and short follow-up time.

Despite these limitations, mainly related to the small sample size, we highlighted the prognostic value of MMP1 serum levels on event-free survival in hypertensive patients with no history of cardiovascular events.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the patients and enrolling general practitioners for participating in the RHYVAGE study.

## ABBREVIATIONS LIST

MI – myocardial infarction  
 ECM – extracellular matrix  
 LV – left ventricular  
 PIIINP – amino-terminal propeptide of type III procollagen  
 MMP – matrix metalloproteinase  
 TIMP – tissue inhibitors of metalloproteinase  
 DBP – diastolic blood pressure  
 SBP – systolic blood pressure  
 BMI – body mass index  
 JNC6 CV risk – global cardiovascular risk based on the guidelines of the 6th joint national committee  
 HR – hazard ratio  
 CI – confidence interval

## REFERENCES

- Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Larman M., Diez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2006) **48** 89–96.
- O'Hanlon R., Grasso A., Roughton M. et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2010) **56** 867–874.
- Weber K.T., Sun Y., Tyagi S.C., Cleutjens J.P. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J. Mol. Cell. Cardiol.* (1994) **26** 279–292.
- Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* (2007) **87** 1285–1342.
- Izawa H., Murohara T., Nagata K. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation* (2005) **112** 2940–2945.
- Schwartzkopff B., Fassbach M., Pelzer B., Brehm M., Strauer B.E. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* (2002) **4** 439–444.
- Barasch E., Gottdiener J.S., Aurigemma G. et al. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ. Heart Fail.* (2009) **2** 303–310.
- Uusimaa P., Risteli J., Niemela M. et al. Collagen scar formation after acute myocardial infarction: relationships to infarct size, left ventricular function, and coronary artery patency. *Circulation* (1997) **96** 2565–2572.
- Fedak P.W., Verma S., Weisel R.D., Li R.K. Cardiac remodeling and failure From molecules to man (Part II). *Cardiovasc. Pathol.* (2005) **14** 49–60.
- Iraqi W., Rossignol P., Angioi M. et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* (2009) **119** 2471–2479.
- Manhenke C., Orn S., Squire I. et al. The prognostic value of circulating markers of collagen turnover after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* (2011) **150** 277–282.
- Wagner D.R., Delagardelle C., Ernens I., Rouy D., Vaillant M., Beissel J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J. Card. Fail.* (2006) **12** 66–72.
- George J., Patal S., Wexler D., Roth A., Sheps D., Keren G. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9, or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* (2005) **150** 484–487.
- Radauceanu A., Ducki C., Virion J.M. et al. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently

- predict functional status and outcome in chronic heart failure. *J Card Fail.* (2008) **14** 467–474.
- 15 Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* (2000) **102** 2700–2706.
- 16 Sundstrom J., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* (2004) **109** 2850–2856.
- 17 Sundstrom J., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *Eur. Heart J.* (2004) **25** 1509–1516.
- 18 Alla F., Kearney-Schwartz A., Radauceanu A., Das D.S., Dousset B., Zannad F. Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur. J. Heart Fail.* (2006) **8** 147–153.
- 19 Demir M., Acarturk E., Inal T. et al. Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Cardiovasc Pathol.* (2007) **16** 69–74.
- 20 Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur. J. Heart Fail.* (2009) **11** 191–197.
- 21 Plaksej R., Kosmala W., Frantz S. et al. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J. Hypertens.* (2009) **27** 2483–2491.
- 22 Tayebjee M.H., Nadar S., Blann A.D., Gareth B.D., Macfadyen R.J., Lip G.Y. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am. J. Hypertens.* (2004) **17** 764–769.
- 23 Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R. et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* (2006) **113** 2089–2096.
- 24 Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* (2003) **289** 2560–2572.
- 25 Kaplan N.M. The 6th joint national committee report (JNC-6): new guidelines for hypertension therapy from the USA. *Keio J. Med.* (1998) **47** 99–105.
- 26 Kiriazis H., Wang K., Xu Q. et al. Knockout of beta(1)- and beta(2)-adrenoceptors attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Br. J. Pharmacol.* (2008) **153** 684–692.
- 27 Yamada T., Nagata K., Cheng X.W. et al. Long-term administration of nifedipine attenuates cardiac remodeling and diastolic heart failure in hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* (2009) **615** 163–170.
- 28 Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W. P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* (1990) **322** 1561–1566.
- 29 Casale P.N., Devereux R.B., Milner M. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann. Intern. Med.* (1986) **105** 173–178.
- 30 Ho C.Y., Lopez B., Coelho-Filho O.R. et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* (2010) **363** 552–563.
- 31 Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S. et al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc. Res.* (2009) **81** 509–518.
- 32 Querejeta R., Varo N., Lopez B. et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* (2000) **101** 1729–1735.
- 33 Querejeta R., Lopez B., Gonzalez A. et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* (2004) **110** 1263–1268.
- 34 Lopez B., Gonzalez A., Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* (2010) **121** 1645–1654.
- 35 Zannad F., De Backer G., Graham I. et al. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention - scoring systems, novel markers, and imaging techniques. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2012) **26** 163–174.
- 36 Moore C.S., Crocker S.J. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am. J. Pathol.* (2012) **180** 12–16.
- 37 Devereux R.B., Casale P.N., Eisenberg R.R., Miller D.H., Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. Comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J. Am. Coll. Cardiol.* (1984) **3** 82–87.

Cet article met en évidence l'impact pronostique de marqueurs biologiques sériques du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque chez les patients hypertendus sans antécédent cardiovasculaire, recrutés dans plusieurs cabinets de médecins généralistes, ce qui apporte des arguments en faveur de sa validité externe.

Cet article fait état de résultats incomplets par rapport aux objectifs initiaux puisque les valeurs et l'impact pronostique du PINP, du PIP, et de l'ICTP n'ont pas été présentés sur demande du rédacteur en chef, qui a préféré centrer la communication sur un petit nombre de marqueurs. Néanmoins, les résultats sur ces marqueurs contribuent à la compréhension de l'impact pronostique du remodelage cardiaque observé précocement et accessible par des dosages sériques chez les patients hypertendus sans antécédents cardiovasculaires. C'est pourquoi, nous les présentons en complément ci-dessous, après avoir détaillé les méthodes de dosage utilisées pour ces marqueurs.

Le PIP, PINP, et l'ICTP ont été dosés sur des échantillons sanguins veineux périphériques prélevés à l'inclusion des patients dans l'étude. Les tubes étaient centrifugés à 3500 TPM pendant 10 minutes pour séparer le sérum du culot globulaire avant toute mesure. Les mesures étaient réalisées par des techniciens en aveugle de toute donnée clinique des patients. Les dosages du PIP, du PINP et de l'ICTP étaient réalisés par des techniques radio immunologiques (Orion Diagnostica, Espoo, Finlande). La sensibilité pour le dosage était de 1.2µg/L pour le PIP, de 2.0µg/L pour le PINP, et de 0.5µg/L pour l'ICTP. Les étendues des dosages sériques normaux étaient produites par le fournisseur et basées sur une population finnoise. Elles étaient de [38-202] µg/L chez les femmes et [50-107] µg/L chez les hommes pour le PIP, [19-84] µg/L pour le PINP, et [1.3-5.2] µg/L pour l'ICTP.

Concernant les valeurs de ces marqueurs à l'inclusion, un complément au tableau 2 de l'article présente ci-dessous les moyennes±écart-types de manière globale puis stratifiées sur la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche.

	<i>Overall</i>	<i>No LVH</i>	<i>LVH</i>	<i>No LVH vs. LVH</i>
	(n=125)	(n=59)	(n=65)	<i>LVH</i>
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	p-value
PIP (µg/L)	141±48	140±46	141±51	0.856 <sup>§</sup>
PINP (µg/L)	36.3±18.8	34.9±16.0	37.2±21.1	0.482 <sup>£</sup>
PIIINP (µg/L)	2.9±0.9	2.6±0.8	3.2±1.0	0.001 <sup>£</sup>
ICTP (µg/L)	2.8±1.3	2.6±0.8	3.1±1.5	0.022 <sup>£</sup>
MMP1 (µg/L)	6.3±6.0	5.5±2.4	7.0±7.9	0.166 <sup>£</sup>
TIMP1 (µg/L)	821±196	751±202	886±168	<0.001 <sup>§</sup>
PINP/ICTP	13.6±7.0	14.0±6.0	13.2±7.8	0.320 <sup>£</sup>
PIIINP/ICTP	1.1±0.3	1.0±0.3	1.1±0.4	0.322 <sup>§</sup>
MMP1/TIMP1	7.3±3.1	7.7±3.6	6.9±2.5	0.183 <sup>£</sup>

Notes: LVH = left ventricular hypertrophy, C-terminal telopeptide of collagen type I (PIP), procollagen type I-N (PINP), type III-N (PIIINP) peptides, (ICTP), matrix metalloproteinase type 1 (MMP1), and tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1). <sup>£</sup> p-value for Satterthwaite's test, <sup>§</sup> p-value for Student's t-test

Ce tableau met en évidence une concentration sérique significativement plus importante d'ICTP chez les patients hypertendus avec une hypertrophie ventriculaire gauche que chez les patients hypertendus sans hypertrophie ventriculaire gauche. En revanche, il n'y a pas de différence significative de concentration sérique sur produits de synthèse du collagène (PIP et PINP) et sur les rapports des produits de synthèse sur ceux de la dégradation (PINP/ICTP et PIIINP/ICTP) entre les patients avec et sans hypertrophie ventriculaire gauche.

La valeur pronostique de ces marqueurs complémentaires a également été étudiée, et est résumée dans le complément au tableau 4 de l'article ci-dessous.

Complément au tableau 4 de l'article 246.

	Unadjusted HR	Unadjusted	Adjusted* HR	Adjusted*
	[95% CI]	p-value	[95% CI]	p-value
PINP	1.00	0.910	1.00	0.686
(µg/L)	[0.98-1.02]		[0.98-1.02]	
PIIINP	1.15	0.534	1.20	0.421
(µg/L)	[0.74-1.79]		[0.77-1.89]	
ICTP	1.25	0.022	1.28	0.008
(µg/L)	[1.03-1.52]		[1.07-1.54]	
MMP1	1.06	0.004	1.05	0.005
(µg/L)	[1.02-1.09]		[1.02-1.09]	
TIMP1	1.00	0.714	1.00	0.755
(µg/L)	[0.99-1.00]		[0.99-1.00]	
PINP/ICTP	0.96	0.241	0.94	0.086
	[0.89-1.03]		[0.86-1.01]	
PIIINP/ICTP	0.29	0.109	0.24	0.079
	[0.07-1.32]		[0.05-1.18]	
MMP1/TIMP1	1.00	0.973	0.99	0.917
	[0.87-1.15]		[0.86-1.14]	

Notes: matrix metalloproteinase type 1 (MMP1), tissue inhibitor of MMPs type 1 (TIMP1), procollagen type I-N (PINP) and type III-N (PIIINP) peptides, and C-terminal telopeptide of collagen type I (PIP). \* adjusted for the 6th joint national committee-based cardiovascular risk score, and body mass index.

L'hypothèse des risques proportionnels n'ayant pas été respectée pour le PIP, considéré comme une variable quantitative ou qualitative binaire dans les modèles, sa valeur pronostique n'a donc pas été évaluée indépendamment c'est à dire en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels. Néanmoins, les patients avec une concentration sérique de PIP

supérieure au 90<sup>ème</sup> percentile avaient une survie sans événement moins bonne que ceux avec des concentrations inférieures à ce seuil (p du Logrank = 0 .015).

Les résultats complémentaires au tableau 4 révèlent qu'une augmentation des concentrations sériques d'ICTP est associée à un pronostic défavorable chez les patients hypertendus, indépendamment des facteurs de confusion potentiels. Par contre, les rapports des produits de synthèse sur ceux de la dégradation ne sont pas associés au pronostic vital.

Par ailleurs, l'étude de l'ICTP sous une forme de variable binaire au seuil du 90<sup>ème</sup> percentile révèle que des concentrations élevées d'ICTP sont associées à un pronostic défavorable après ajustement sur le risque cardiovasculaire selon le JNC6 et sur l'indice de masse corporelle (HR=4.05[1.26-12.99], p=0.019). Un ajustement supplémentaire sur le traitement, la pression artérielle diastolique, l'ancienneté de l'hypertension, et la présence de maladies inflammatoires n'ont que sensiblement modifié ces résultats (HR=3.03 [0.89-10.33], p=0.075), le faisant passer toutefois en deçà du seuil de significativité.

L'association entre un ICTP augmenté et l'hypertrophie ventriculaire gauche avait déjà été décrite (Voir Demir2007 dans bibliographie Article 1) dans la littérature. Ainsi nos résultats corroborent l'hypothèse d'une augmentation de la dégradation de collagène chez les patients hypertendus avec une hypertrophie ventriculaire gauche. Par ailleurs, nous retrouvons également une concentration de PIP plus importante chez les patients avec hypertrophie ventriculaire gauche, même si elle n'est pas statistiquement significative. La différence trouvée dans notre étude est moindre que celle rapportée précédemment dans la littérature<sup>247</sup>. Deux explications peuvent être évoquées ; la première est que, dans notre étude, l'hypertrophie ventriculaire gauche était évaluée par l'électrocardiogramme, examen pour lequel les valeurs prédictives positives et négatives dans chez les hypertendus à un stade précoce de la maladie sont probablement médiocres. La deuxième explication est que notre

échantillon excluait les individus avec antécédent cardiovasculaire notoire. Ainsi, le stade de développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche devait être suffisamment précoce pour ne pas avoir eu de conséquence pronostique majeure. Ceci expliquerait la moindre augmentation des concentrations sériques de marqueurs du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque que nous avons retrouvée.

Les résultats sur l'absence d'association entre les rapports des produits de synthèse sur ceux de la dégradation (PINP/ICTP et PIIINP/ICTP) et la survie corroborent ceux sur l'absence d'association entre le rapport MMP1/TIMP1 et la survie décrits dans l'article. Ce serait donc plus un renouvellement accru de la matrice extracellulaire qui aurait une valeur pronostique chez le patient hypertendu sans antécédent cardiovasculaire, qu'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du collagène.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats met en exergue la valeur pronostique de certains marqueurs sériques du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque, comme l'ICTP et la MMP1, et offre des possibilités de prévention primaire intéressantes chez les patients hypertendus sans antécédent cardiovasculaire. Si ces résultats étaient confirmés par des études utilisant l'insuffisance cardiaque comme critère de jugement principal, on pourrait par exemple imaginer d'abaisser les seuils tensionnels chez les patients les plus à risque de développer une insuffisance cardiaque, et à proposer une thérapeutique préventive adaptée. On pourrait à ce titre proposer d'évaluer chez l'hypertendu des thérapies médicamenteuses ciblant spécifiquement ce processus de fibrose, comme l'eplerenone, dont l'efficacité a été démontrée chez le patient en post infarctus du myocarde <sup>248</sup>. Et ce d'autant plus que le repérage des patients à risque à l'aide de ces marqueurs paraît accessible et réalisable par le médecin traitant.

## ***2.2. Décrire la survie et identifier les facteurs pronostiques chez les insuffisants cardiaques***

Comme nous l'avons décrit dans la première partie de ce travail de thèse, la survie dans l'insuffisance cardiaque, même si elle s'est améliorée sur les dernières décennies, reste médiocre. Pour ce syndrome chronique, d'un point de vue de santé publique, la priorité est donc d'améliorer cette survie. Pour ce faire, il est nécessaire de connaître les facteurs pronostiques, afin de promouvoir les interventions favorisant les facteurs modifiables associés à une meilleure survie et enrayant les facteurs modifiables associés à une mortalité plus importantes. Pour ce faire, une connaissance préalable des facteurs pronostiques dans l'insuffisance cardiaque est nécessaire. Dans la première partie de ce travail de thèse, nous avons détaillé l'ensemble des facteurs pronostiques associés à la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Ce qui nous a permis de souligner à la fois le manque d'études pronostiques à long terme chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite, et le pronostic particulièrement favorable des patients en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. C'est pourquoi, nous présentons dans ce chapitre 2 études qui ont abordé ces différents aspects.

### **2.2.1. La mortalité globale et les facteurs pronostiques à très long terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite**

Dans la plupart des études pronostiques réalisées dans l'insuffisance cardiaque, le suivi moyen des patients avoisine rarement les 5 ans<sup>157, 173</sup>, et encore plus rarement 10 ans<sup>140</sup>. Il apparaît donc un manque de données concernant la description de la mortalité, et des facteurs associés à cette mortalité quand on s'intéresse au très long terme. Or, en 1994, une étude de cohorte d'insuffisants cardiaques a été initiée en Lorraine. Cette étude a inclus 499 patients en



insuffisance cardiaque avancée, âgés de 20 à 80 ans à l'inclusion, avec un stade NYHA III ou IV, des signes cliniques et radiologiques d'œdème pulmonaire, et/ou des œdèmes des membres inférieurs, une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 30% ou un indice cardiothoracique supérieur à 0.6 <sup>249</sup>. En 2010, nous avons complété les données de suivi de cette étude, en procédant à une enquête auprès des mairies de naissance des patients inclus, afin d'étudier le pronostic à très long terme de ces patients. Nous vous présentons cette étude pronostique à long terme ci-après (**Article 2**), dans sa forme envoyée aux coauteurs pour relecture.

**Title**

Prognostic factors associated with 15-year mortality in patients with hospitalized systolic HF: results of the observational community-based EPICAL cohort study.

**Abbreviated title**

Very long-term survival in hospitalized HF patients

**Authors**

Nelly AGRINIER<sup>1,2,3</sup>, Nathalie THILLY<sup>1,2,3</sup>, Serge BRIANÇON<sup>1,2,3</sup>, Yves JUILLIÈRE<sup>5</sup>, Paul-Michel MERTES<sup>6</sup>, Jean-Pierre VILLEMOT<sup>7</sup>, François, ALLA<sup>1,2,3</sup>  
Faiez ZANNAD<sup>4</sup>; For the EPICAL group

**Affiliations**

<sup>1</sup> INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France

<sup>2</sup> CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, F-54 000, France

<sup>3</sup> Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Apemac, EA 4360, Nancy, F-54 000, France

<sup>4</sup> INSERM, CIC9501, Hypertension and HF Unit, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre les Nancy, France

<sup>5</sup> Département de Cardiologie Médicale, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre les Nancy, France

<sup>6</sup> CHU de Nancy, hôpital Central, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, 54035 Nancy cedex, France

<sup>7</sup> Chirurgie des Maladies Cardiovasculaires et Transplantations, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre les Nancy, France

The EPICAL group : Pr. E. Aliot (Nancy), Dr. Ch. Breton (St Max), Pr. S. Briancon (Nancy), Pr. Y. Juillière (Vandoeuvre), Dr. K. Khalifé (Metz), Dr. P. M. Mertès (Vandoeuvre), Dr. J. L.

Neimann (Metz), Pr. J. P. Villemot (Vandœuvre), Dr. F. Zannad (Nancy), Dr. S. Allam (Verdun), Dr. Ph. Admant (Epinal), Dr. N. Baille (Metz), Dr. Ph. Bellanger (Chaumont), Dr. R. D'Hôtel (Remiremont), Dr. P. Dambrine (Freyming-Merlebach), Dr. J. F. Dodet (Nancy), Dr. M. Graille (Nancy), Pr. M. Kessler (Nancy), Dr. J. L. Neimann (Metz), Dr. G. Rebeix (St Dizier), Dr. J. P. Saulnier (Epinal), Dr. J. Y. Thisse (Thionville), Dr. B. Trutt (Strasbourg), Dr. Ph. Vidal (Bar le Duc), M. Ch. Vuillemin (Nancy), Pr. F. Delahaye (Lyon), Pr. P. Ducimetière (Paris), Dr. F. Fagnani (Cachan), Pr. L. Guize (Paris)

Corresponding author

Nelly AGRINIER

Postal address:

Epidémiologie et Evaluation Cliniques CHU de Nancy Hôpitaux de Brabois

Allée du morvan

54 500 Vandœuvre lès Nancy – France

Telephone number: +33(0)3 83 85 21 64 / Fax Number: +33(0)3 83 85 12 05

Email address: n.agrinier@chu-nancy.fr

Word count (total word from the cover page to the end, excluding tables):

## Summary (250)

**Background:** Little data on very long-term survival and associated prognostic factors in hospitalized heart failure (HF) are available.

**Aims:** to describe 15-year survival and to identify the baseline prognostic factors associated with mortality in a community-based sample of patients with hospitalized HF.

**Methods:** Vital status was collected 15 years after inclusion of 352 patients with hospitalized HF born in France from the prospective cohort EPICAL. The prognostic value of baseline socioeconomic and clinical characteristics on 15-year mortality was assessed using Cox models.

**Results:** The mean ( $\pm$ SD) age was 63.9 ( $\pm$ 10.8) years, 76 % patients were male, the median left ventricular ejection fraction (LVEF) was 23% IR [18-27]. Seven of the 352 patients were lost to follow-up. Overall, the mean ( $\pm$ SD) follow-up was 1826 ( $\pm$ 111) days. A total of 290 (82.4%) deaths and 22 heart transplantations occurred during the follow-up. The 15-year survival rate was 13.2 % (95% CI [9.0-16.3]). Baseline characteristics associated with 15-year mortality were: age older than 65 years (HR=1.48, CI95% [1.15-1.90]), diabetes mellitus (1.31[1.00-1.72]), chronic renal failure (1.73[1.23-2.43]), serious comorbidity (1.29[1.02-1.64]), time from first HF diagnosis exceeding 1 year at inclusion (1.68[1.26-2.24]), HF hospitalisation during the previous 12 months (1.36 [1.04-1.78]), heart rate higher than 110 beats per minute (1.87[1.26-2.76]), LVEF % (0.88 per quartile increase [0.80-1.98]), and hyponatraemia (serum sodium below 130 mmol/L (3.14[1.76-5.61])).

**Conclusion:** Only 13 % of patients hospitalized for HF in 1994 survived after 15 years. The most common baseline risk factors are also predictive of very long-term survival. .

**Key words (6):** HF, survival rate, prognosis

## **Background**

Long-term survival in heart failure (HF) patients, usually limited to follow-up periods below 5 years, has improved substantially during the last decades. Both Levy et al. from the Framingham Heart Study [31] and Roger et al. from the Olmsted County Rochester Epidemiology Project [37] reported improvement in long-term survival from patients diagnosed between 1950 and 2000. So far, no data is available describing very-long-term survival in HF patients. Epidemiological data are even scarcer in hospitalized HF patients [40].

Age [14,17], gender [14,17], low ejection fraction [25], time from HF diagnosis [5], high resting heart rate [2], diabetes mellitus, renal dysfunction [5], other serious comorbidity [3], and low sodium serum level [3,9,15,22] have consistently been reported as robust risk factors associated with 1 to 5-year mortality. However, their association with very long-term mortality has never been investigated.

Our purpose was to describe very long-term (15-year) survival and to identify baseline prognostic factors associated with mortality in a community-based sample of patients with hospitalized HF.

## Methods

### Study design

The EPICAL (EPidémiologie de l'Insuffisance cardiaque Avancée en Lorraine) is an observational prospective cohort study, with a 15-year follow-up [42]

### Study population.

The EPICAL study has been extensively described elsewhere [42]. Briefly, the community-based EPICAL study has included during the 1994 year 499 patients with hospitalized HF in Lorraine, France. Inclusion criteria were age between 20 and 80 years, established residence in the French administrative region of Lorraine, an area of over 2.8 million inhabitants, and admission to hospital in 1994 for worsening systolic HF, the date of hospital admission corresponding to inclusion in the cohort. Hospitalized HF was defined as at least one HF hospitalisation during the year before inclusion with NYHA class III or IV symptoms, radiological and clinical signs of pulmonary congestion and/or signs of peripheral oedema, and left ventricular ejection fraction (LVEF) lower than 30% or a cardiothoracic ratio higher than 60%.

### Data collection

As part of the EPICAL study, a standardized form was used to collect baseline data at the time of the index hospitalisation. Data collected included socioeconomic (e.g. age, sex, former or current occupation, educational level, and body mass index), medical history and clinical characteristics (e.g. smoking status, alcohol abuse, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic renal failure, serious comorbidity, history of coronary artery bypass graft, history of percutaneous transient angioplasty, time from HF diagnosis, admission for worsening HF during the previous 12 months, ischemic heart disease, heart rate, and LVEF),

and biological characteristics (e.g. serum potassium, sodium, and creatinine levels at inclusion). Therapeutic data were also collected (e.g. angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, loop and thiazidic diuretics, potassium sparing diuretics, digitalics, and betablockers).

#### Follow-up and endpoint

The endpoint was all-cause mortality. Vital status was collected in July 2010 from administrative data registered in town councils of city of birth of the eligible patients. As heart transplantation is known to improve survival [10], patients who received a heart transplant during the follow-up were censored at the date of heart transplantation. Occurrence and date of heart transplantation was extracted from the CRISTAL database, in July 2010. The CRISTAL database is the database used by the *Agence de la Biomédecine*, the French organisation in charge of managing supply and demand for organ transplant on the national territory. Surviving patients were censored at the date of the town council response. Patients lost to follow-up were censored at the last available date of follow-up.

#### Statistical analyses

Descriptive statistics were used to assess baseline characteristics of eligible patients.

Qualitative variables were expressed as numbers and percentages, and quantitative variables as means and standard deviations or median and interquartile range (IR).

Overall 1-year, 5-year, 10-year, and 15-year survival were described using Kaplan-Meier method; and 15-year survivals were compared across main baseline patients' characteristics using Log-Rank tests.

Bivariate and multivariate Cox regression models were applied to explore the crude and adjusted associations between baseline patients' characteristics and 15-year all-cause

mortality. Patient characteristics susceptible to vary along the 15-year period of follow-up, such as biological or therapeutic characteristics were not considered as candidate to enter the model, except for serum sodium level at baseline, which has been reported repeatedly as a major prognostic factor in HF [3,9,15,22]. Variables associated with mortality with a p-value lower than 0.30 in the bivariate analysis were considered as candidate for the multivariate Cox model. A stepwise selection process was used with a significance level to enter in the model set at 0.30 and a significance level to stay at 0.10. Results are reported as hazard ratio (HR) with a 95% confidence interval (CI).

The proportional hazard assumption was assessed for each covariate using the PHREG test statement in SAS© 9.3, by testing with a Wald test the linear hypothesis about the regression coefficient of the logarithm of time multiplied by the covariate entered in the model (further named proportionality test).

In case of missing data for the variable entered in the multivariate Cox model as candidates, we considered missing value as a specific category before entering the variable in the model. P-values of <0.05 were considered significant.

All analyses were performed with SAS© 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC) statistical software.



## Results

### Patient baseline characteristics

Of the 499 patients included in EPICAL, 352 were born in France and considered in the present investigation. Patients born abroad were excluded from this analysis (n=147) because of missing valid data on their 15-year vital status.

Overall, the mean ( $\pm$ SD) age at inclusion was 63.9 ( $\pm$ 10.8) years, 75.9% patients were male and 170 (48.3%) were employee or workers. A total of 159 (45.2%) patients had at least one serious comorbidity, 49 (13.9%) had a chronic renal failure, and 30 (8.5%) a history of coronary artery bypass graft (CABG). The time from first HF diagnosis exceeded one year for 261(74.1%) patients, and 100 (28.4%) patients were admitted for worsening HF during the previous 12 months (Table 1). The median [IR] LVEF was 23% IR [18-27]. The most common medications prescribed in these patients were diuretics (95.1%), ACE inhibitors (64.5%), and digitalis (50.0%) (Table 2).

### Survival

Overall, the mean ( $\pm$ SD) follow-up was 1826 ( $\pm$ 111) days. During the 15-year period, 290 (82.4%) patients died, 22 underwent heart transplantation, and 7 (2.0%) were lost to follow-up.

Median survival after inclusion was 949 days (Figure 1). Survival rate was 70.9 % at 1 year (95% CI [65.8-75.1]), 34.5 % at 5 years (95% CI [29.4-39.6]), 19.7 % at 10 years (95% CI [15.5-24.3]), and 12.3 % at 15 years (95% CI [9.0-16.3]).

### Factors associated with very long-term mortality

Primary school level, body mass index, current smoking, alcohol abuse, hyperlipidemia, and history of percutaneous transient angioplasty were not associated with 15-year mortality (all

p-values greater than 0.3, results not reported). Age older than 65 years, occupation as employee or worker, hypertension, diabetes mellitus, chronic renal failure, serious comorbidity, history of CABG, HF duration exceeding 1 year, ischemic heart disease, admission for worsening HF during the previous 12 months, baseline heart rate greater than 110 beats per minute, quartiles of LVEF, and a sodium serum level lower than 130 mmol/L were associated with impaired survival (Figure 2). There were no clear violations of the proportional hazard assumption for any of those characteristics.

In the multivariate Cox analysis, age greater than 65 years (HR=1.48, 95% CI [1.15-1.90]), diabetes mellitus (1.31 [1.00-1.72]), chronic renal failure (1.73 [1.23-2.43]), serious comorbidity (1.29 [1.02-1.64]), time from HF diagnosis exceeding one year (1.68 [1.26-2.24]), admission for worsening HF during the previous 12 months (1.36 [1.04-1.78]), heart rate greater than 110 beats per minute (1.87 [1.26-2.76]), left ventricular ejection fraction (per quartile increase) (0.88 [0.80-0.98]), and a sodium serum level lower than 130 mmol/L (3.14 [1.76-5.60]) were independent predictors of 15-year mortality (Table 3).

## Discussion

This study shows that long-term survival in patients with hospitalized systolic HF was as low as 19.7% (95% CI [15.5-24.3]) at 10 years and 12.3% (95% CI [9.0-16.3]) at 15 years. Nine prognostic factors were identified as being associated with an increased risk of death at 15 years: age, diabetes mellitus, chronic renal failure, serious comorbidity, CHF duration, history of worsening HF, heart rate, LVEF, and hyponatraemia.

Data on very long-term survival in hospitalized HF are scarce in the literature, especially in representative community-based sample. In our community-based sample of 352 patients with hospitalized HF, 1-year survival was 70.9% [65.8-75.1], 5-year survival was 34.5% [29.4-39.6]. If we compare our results to 1-year and 5-year survival rates for HF patients diagnosed approximately in the same time periods, i.e. between 1991 and 1995 in the Rochester epidemiology project [37] (75% and 42% in men, and 80% and 48% in women) and those diagnosed between 1990 and 1999 in the Framingham heart study (72% and 41% in men, and 76% and 55% in women) [31], EPICAL patients had slightly lower survival rates. These differences may be explained by the inclusion in EPICAL of prevalent cases, with systolic low EF and after an episode of worsening HF. In the Rochester epidemiologic project and the Framingham heart study incident cases, with no LVEF selection criteria, were recruited, thus patients from the EPICAL study were more likely to have a more severe syndrome evolving for a longer period with an impaired prognosis. Interestingly, studies that patients enrolled more recently, such as the 2 clinical trials of hospitalized systolic HF EVEREST [41] and ASTRONAUT[21], show persisting high post –discharge 1-year mortality, even in patients treated according to the current evidence based therapies, that were not available in the mid-nineties when EPICAL was performed. This indicates the lack of progress over the last 20 years in the dismal prognosis conferred by hospitalization for worsening HF, where no specific therapy has proven to be effective [16,20,23]. This is to be contrasted with the

significant progress in survival rates in patients with chronic systolic stable HF[11,28,34], highlighting the distinct prognostic role of hospitalization for worsening HF.

One study focused on long-term survival in patients with hospitalized systolic HF, and reported a 5-year survival rate of one in five patients [6], a result which is likely to suffer from a lack of precision due to the very small sample size (n=5).

The very long-term mortality predictors detected in the EPICAL study are consistent with other published reports on short or mid-term predictors in patients hospitalized for HF or with established CHF [1,3-5,7,8,13,19,27,29,30,32,33,38,39]. However, only few studies focused on patients with reduced LVEF (Alla2000, Felker2004). The current study extends these findings to the very long-term prognostic value of such factors in a community-based sample of hospitalized HF patients.

In the current study, age but not gender was associated with a poorer prognosis. These results are consistent with the reports of other studies of prognostic factors in patients with CHF [3,8,18]. However, a recent study reported male gender as prognostic factor with a negative, though minor, impact on 4-year mortality in patients with CHF [12].

Serious comorbidity increased very long-term mortality in the current study. Due to the small proportion of women in our sample, we did not study the interactions between comorbidity, age, and gender. These interactions might help to elucidate meaningful understanding of the competing risks among those variables in influencing survival in HF patients. For instance, the Framingham Heart study has recognized that the mortality rate due to HF in men but not in women increased at more than a simple exponential rate with advancing age [27]. In the same way, McIntyre et al [32] reported a significant sex-age interaction in their HF population for 30-day mortality rate. However, this interaction did not persist at one year. Jong et al. [29] reported a significant interaction between the Charlson score and sex in models predicting 30-

day and 1-year mortality in newly hospitalized HF patients. This interaction suggests that the sex gaps observed in mortality diminishes with increased comorbidities. Whether these interactions help to better understand the factors influencing very long-term mortality requires further investigations.

In the current study high resting heart rate was associated with a poorer outcome. Rapid sinus rate is frequently reported to be an important predictor of death, usually as a marker of low rate variability, which indicates autonomic nervous system changes [36].

The current study has identified hyponatraemia as significantly associated with very long-term mortality. Hyponatraemia in HF is largely due to the inappropriate secretion of the antidiuretic hormone arginine vasopressin, and is often exacerbated by loop diuretic therapy. Unfortunately, in patients similar to those enrolled in EPICAL, EVEREST [41] could not show the benefit of a vasopressin antagonist on clinical outcomes. Whether hyponatraemia contributes directly to poor outcomes, or is simply a marker for disease severity or for other factors which might influence disease progression, is unresolved [24].

Actual or former employee or worker occupation was associated with impaired very long-term survival in bivariate analyses, whereas it didn't remain of prognostic relevance after adjustment for potential confounders. Residual confounding of measured and unmeasured variables might be considered in accounting for these observations. A very few number of studies reported the prognostic value of socioeconomic variables in HF. Our results are consistent with those reported by Hawkins et al. [26], who claimed no consistent socioeconomic gradient in one-year case fatality in patients with HF, with relative risk estimates fluctuating from year to year between 1999 and 2007, variably favouring most or least deprived, often with wide confidence intervals. However, to assess socioeconomic deprivation, they used the Index of Multiple deprivation 2007, a composite scale based on

income, employment, health and disability, education, skills and training, barriers to housing and services, crime, and living environment. The effect of each of the subscale might impact 1-year mortality differently, leading to a null global prognostic impact of the score [26]. For instance, Menvielle et al. reported that poorer education was associated with higher mortality in cardiovascular diseases in France between 1968 and 1996 [35]. The prognostic value of poorer education highlights the role of modifiable prognostic factors starting to impair survival prior to any requirement of health care interventions. In addition, socioeconomic deprivation might be of prognostic interest on a longer-term mortality than 1-year. Finally, the cross sectional design of these studies might alter their validity as regard to the prognostic value of socioeconomic factors.

Some possible limitations should be considered when interpreting our findings. First, some important events or interventions occurring during the follow-up were not assessed for the patients in EPICAL. Some of them were likely to have had a prognostic impact, i.e. the occurrence of a cancer.

Second, we could not assess the very long-term prognostic value of baseline characteristics prone to variation with time, such as changes in HF therapies.

Third, residual confounding by unmeasured variable should be considered in interpreting these observations. Other factors might be of prognostic value for very long-term mortality.

Furthermore, these data do not define cause-and-effect relationships. Rather, they identify associations between patient variables and very long-term mortality.

## **Conclusions**

The EPICAL study is the first prospective cohort study to report very long-term survival and prognostic factors on 15-year mortality in a community-based sample of patients with hospitalized systolic HF. Easily accessible assessments such as age, diabetes mellitus, chronic renal failure, serious comorbidity, CHF duration, admission for worsening HF during the previous 12 months, heart rate, LVEF, and sodium serum level are relevant to assess the prognostic of patients with CHF, and should be considered in scoring development for very long-term prognostic prediction in further studies.

## Reference List

1. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. The relative importance of age, sex, and medical therapy. Clinical Quality Improvement Network Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156(15):1669-73.
2. 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.
3. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52(5):347-56.
4. Alla F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Zannad F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000;139(5):895-904.
5. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):170-7.
6. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115(12):1563-70.
7. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993;126(3 Pt 1):632-40.
8. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116(7):466-73.
9. Balling L, Schou M, Videbaek L, Hildebrandt P, Wiggers H, Gustafsson F. Prevalence and prognostic significance of hyponatraemia in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(9):968-73.
10. Banner NR, Rogers CA, Bonser RS. Effect of heart transplantation on survival in ambulatory and decompensated heart failure. *Transplantation* 2008;86(11):1515-22.
11. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 2006;113(6):799-805.
12. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, et al. Predictors of mortality in 6975 patients with



chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail* 2013;6(1):31-9.

13. Bart BA, Shaw LK, McCants CB, Jr., et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1002-8.
14. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16(11):1613-8.
15. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure--an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail* 2012;18(1):74-81.
16. Blair JE, Zannad F, Konstam MA, et al. Continental differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(20):1640-8.
17. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):14A-9A.
18. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1994;10(5):543-7.
19. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10(6):460-6.
20. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296(18):2217-26.
21. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309(11):1125-35.
22. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1998-2005.
23. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):391-403.
24. Goldsmith SR. Hyponatremia and outcomes in patients with heart failure. *Heart* 2012;98(24):1761-2.

25. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(3):564-70.
26. Hawkins NM, Scholes S, Bajekal M, et al. Community care in England: reducing socioeconomic inequalities in heart failure. *Circulation* 2012;126(9):1050-7.
27. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88(1):107-15.
28. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119(4):515-23.
29. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1689-94.
30. 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.
31. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-402.
32. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102(10):1126-31.
33. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1928-36.
34. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14(9):1158-62.
35. Menvielle G, Chastang JF, Luce D, Leclerc A. [Changing social disparities and mortality in France (1968-1996): cause of death analysis by educational level]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007;55(2):97-105.
36. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79(12):1645-50.
37. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-50.
38. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the

community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98(21):2282-9.

39. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159(1):29-34.
40. Velagaleti RS, Vasan RS. Epidemiology of Heart Failure. In: *Anonymous Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Saunders. 2011: 346-354
41. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 2008;299(22):2656-66.
42. Zannad F, Briancon 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(3):734-42.

Figures

Figure 1: Overall survival after inclusion

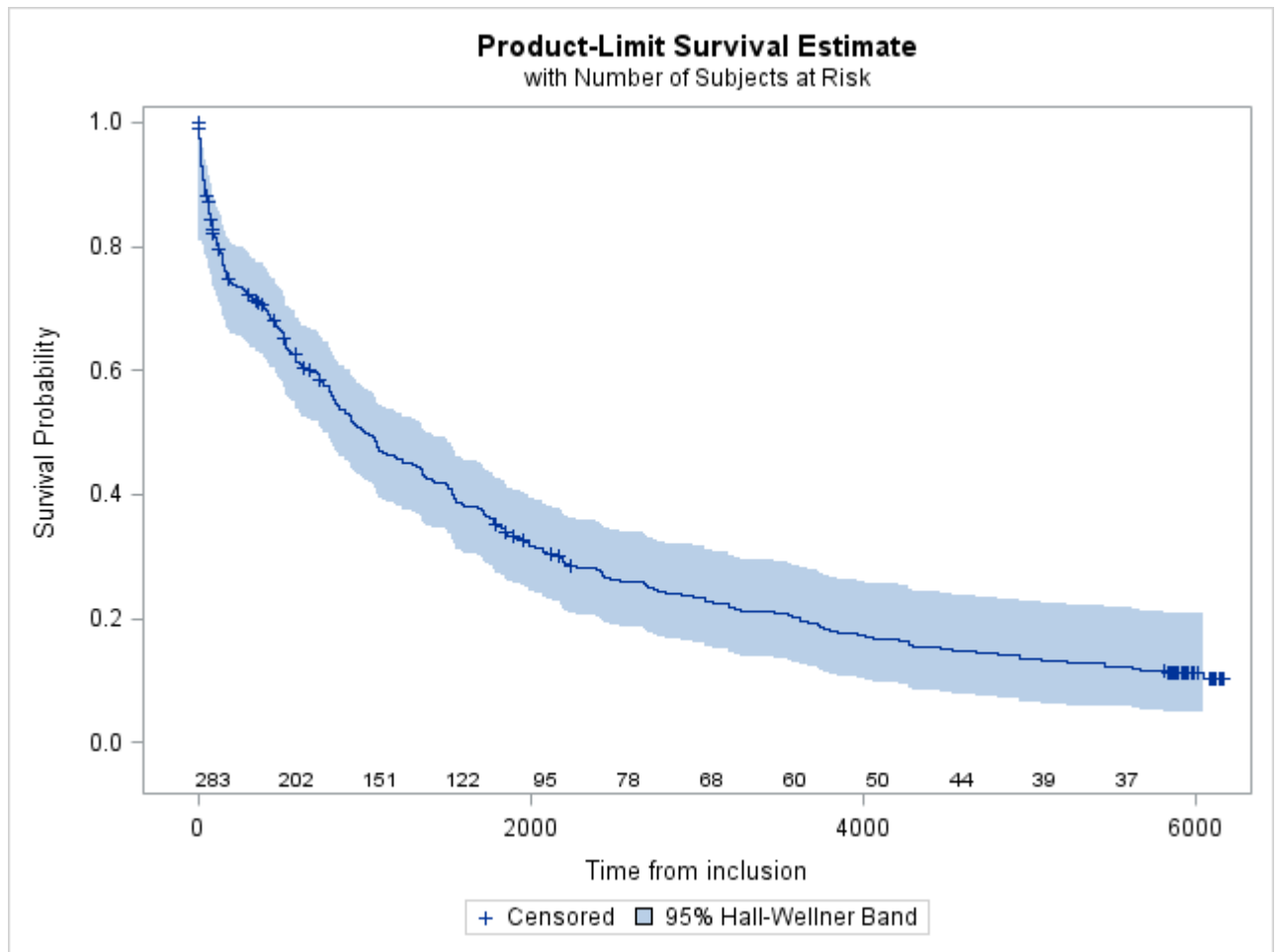
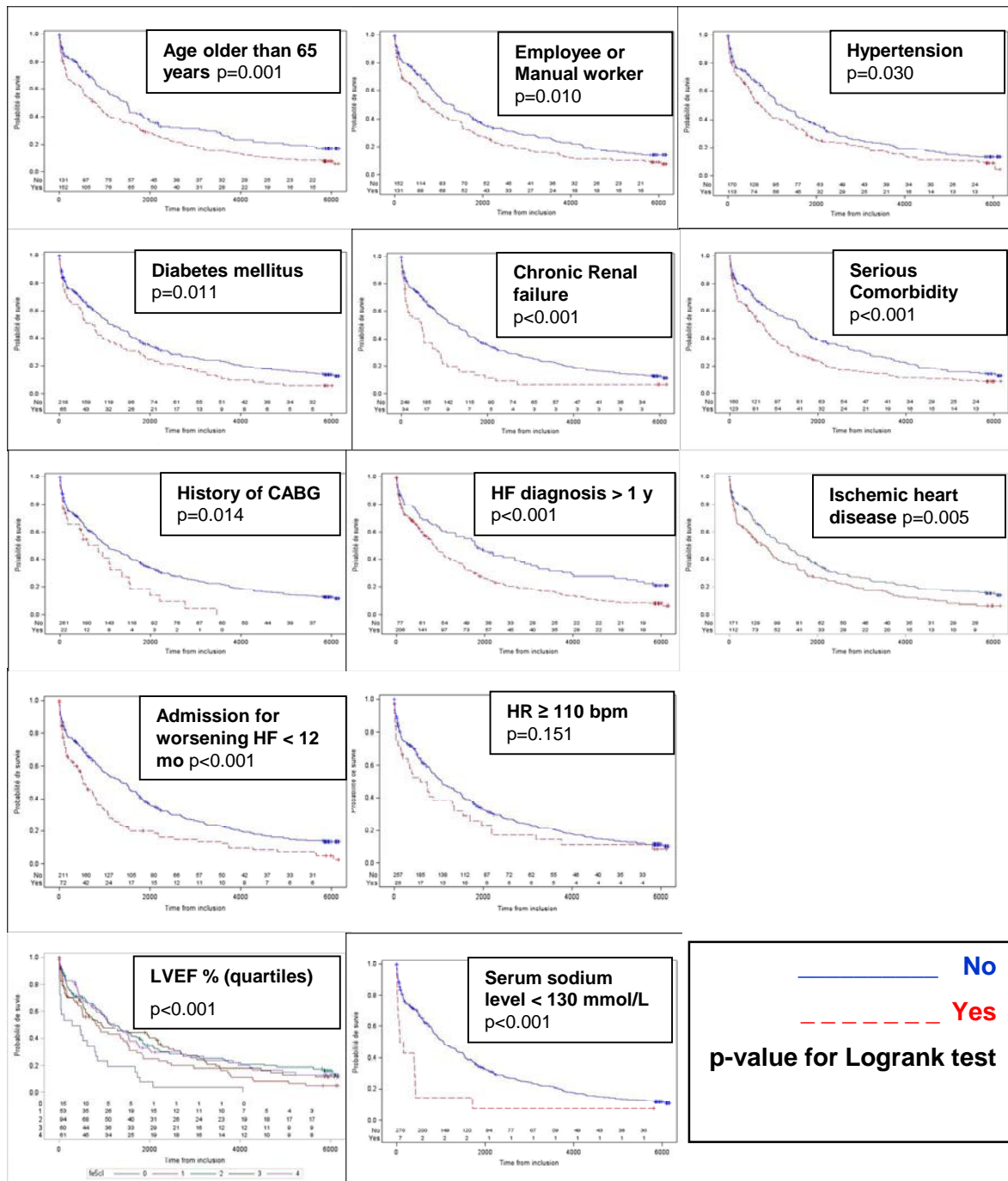


Figure 2: Kaplan Meier survival curves after inclusion according to baseline characteristics



Notes: CABG Coronary artery bypass graft, HF Heart failure, HR heart rate, bpm beat per minute, LVEF Left ventricular ejection fraction

## Tables

Table 1: Baseline socioeconomic and clinical patient characteristics

	N	Overall N=352 %/mean	SD*
<b>Socioeconomic characteristics</b>			
Age at baseline (years)	352	63.9	10.8
Older than 65 years	194	55.1	
Male	267	75.9	
Employee or Worker	170	48.3	
Primary school level	287	81.5	
Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )	351	25.5	5.2
<b>Medical history and clinical characteristics</b>			
Current smoking	206	58.5	
Alcohol abuse	73	20.7	
Hypertension	145	41.2	
Diabetes mellitus	85	24.1	
Hyperlipidemia	100	28.4	
Chronic renal failure	49	13.9	
Serious comorbidity*	159	45.2	
History of coronary artery bypass graft	30	8.5	
History of percutaneous transient angioplasty	20	5.7	
First diagnosis of HF > 1 year	261	74.1	
Admission for worsening HF during the previous 12 months	100	28.4	
Ischemic heart disease	144	40.9	
Heart Rate (bpm)	352	86.7	17.5
Left ventricular ejection fraction (%)	326	22.3	5.6

Notes: HF heart failure \* serious comorbidity consisted of malignancy, neurological disease, liver cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease, or peripheral occlusive arterial disease, SD standard deviation

Table 2: Baseline biological and therapeutic patient characteristics

		Overall N=352	
	N	%/mean	SD*
<b>Biology</b>			
Serum sodium (mmol/L)	352	138.4	4.3
Serum potassium (mmol/L)	352	4.2	0.5
Serum creatinine (micromol/L)	352	127.6	63.2
<b>Therapeutic patient characteristics</b>			
ACE inhibitors	227	64.5	
Diuretics	289	95.1	
Potassium sparing diuretics	32	10.5	
Digitalis	152	50.0	
Beta-blockers	16	5.3	

Notes: ACE Antiotensin converting enzyme, SD standard deviation,

Table 3: Factors associated with 15-year mortality in hospitalized HF patients

Variable	Crude HR	95% CI	p	Adjusted HR	95% CI
Age older than 65 years	1.48	[1.17-1.88]	0.001	1.48	[1.15-1.90]
Male	1.16	[0.88-1.52]	0.287		
Employee or manual worker	1.35	[1.07-1.70]	0.010		
Hypertension	1.29	[1.02-1.63]	0.031		
Diabetes mellitus	1.40	[1.08-1.81]	0.012	1.31	[1.00-1.72]
Chronic renal failure	1.90	[1.37-2.63]	<0.001	1.73	[1.23-2.43]
Serious comorbidity	1.49	[1.18-1.88]	<0.001	1.29	[1.02-1.64]
History of coronary artery bypass graft	1.67	[1.11-2.53]	0.015		
First diagnosis of HF > 1 year	1.69	[1.28-2.22]	<0.001	1.68	[1.26-2.34]
Admission for worsening HF during the previous 12 months	1.67	[1.29-2.15]	<0.001	1.36	[1.04-1.78]
Ischemic heart disease	1.39	[1.10-1.76]	0.005		
Heart rate $\geq$ 110 bpm	1.31	[0.91-1.89]	0.151	1.87	[1.26-2.76]
LVEF % (per quartile increase)	0.86	[0.77-0.95]		0.88	[0.80-0.98]
Serum sodium level < 130 mmol/L	2.44	[1.40-4.27]	0.002	3.14	[1.76-5.61]

Notes: HF Heart failure , LVEF Left ventricular ejection fraction, serious comorbidity was defined as a history of malignancy, neurological disease, liver cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease, or peripheral occlusive arterial disease, bpm beats per minute



Par la mise en place du suivi à 15 ans des patients inclus dans cohorte EPICAL, nous avons pu mettre en évidence d'une part la très forte mortalité à très long terme dans ce syndrome, d'autre part la valeur pronostique défavorable à très long terme de l'âge avancé, du diabète, de l'insuffisance rénale chronique, de la présence d'une comorbidité, d'une ancienneté d'insuffisance cardiaque remontant à plus d'un an, d'antécédent de décompensations, d'une fréquence cardiaque augmentée, d'une fraction d'éjection systolique du ventricule gauche abaissée, et d'une hyponatrémie. Ceci peut nous permettre de mieux définir les personnes à risque dans le cadre d'une démarche de prévention tertiaire, auprès desquelles des actions ciblées et adaptées pourraient peut-être avoir un effet bénéfique ; il peut s'agir d'éducation thérapeutique, ou d'une surveillance plus rapprochée par un personnel soignant formé aux spécificités de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, voire organisé en réseau de soins afin de faciliter les prises en charge en cas de modification aiguë d'un paramètre pronostique majeur, permettant une réactivité meilleure du système de soins à la dégradation de l'état de santé de ces patients fragiles.

## 2.2.2. La mortalité globale et les facteurs pronostiques à 1 an dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Si les facteurs de risque, et les facteurs pronostiques sont relativement bien décrits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER), ils le sont beaucoup moins dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP). Or, comme précédemment indiqué, l'ICFEP semble de meilleur pronostic sur la survie que l'ICFER<sup>140, 202, 204</sup>. De plus, on sait que le sexe féminin, l'hypertension artérielle, et le diabète sont plus fréquemment associés à une ICFEP, alors que le sexe masculin, l'infarctus du myocarde, et l'angor sont plus volontiers associés à une ICFER. En outre, les médicaments ayant montré leur efficacité dans l'ICFER n'ont pas encore démontré leur efficacité dans l'ICFEP dans les derniers essais cliniques randomisés les ayant évalués<sup>250</sup>. Ainsi, il y a de fortes raisons de penser que les facteurs pronostiques pourraient eux aussi différer dans cette<sup>251</sup> forme particulière d'insuffisance cardiaque.

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un master 2 que j'ai co encadré avec Nathalie Thilly et Yves Juillière, à partir des données de la de cohorte nationale ODIN de patients atteints d'insuffisance cardiaque, en sélectionnant les patients avec une ICFEP. Cette cohorte a été initialement constituée dans l'objectif principal de démontrer l'effet de la participation à un programme d'éducation thérapeutique sur les hospitalisations à 1 an.

Le travail a fait l'objet d'un article (**Article 3**) qui a été soumis à l'European journal of Preventive Cardiology, et est présenté ci-après.

# European Journal of Preventive Cardiology

## Socioeconomic factors associated with mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	EJPC-D-13-00015
<b>Full Title:</b>	Socioeconomic factors associated with mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction
<b>Article Type:</b>	Original Scientific Paper
<b>Section/Category:</b>	Risk prediction
<b>Keywords:</b>	Heart failure with preserved ejection fraction; Cohort study; All-cause mortality; Socioeconomics factors; Living alone; Activities of Daily Living
<b>Corresponding Author:</b>	Matthieu SCHOCKMEL, MPH INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France NANCY, LORRAINE FRANCE
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Matthieu SCHOCKMEL, MPH
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Matthieu SCHOCKMEL, MPH Nelly Agrinier, MD Nathalie Thilly, PharmD, PhD Patrick Jourdain, MD François Alla, MD, PhD Jean-Christophe Eicher, MD Patrice Coulon, MD Justine Druelle Geneviève Mulak, MD Nicolas Danchin, MD, PhD Yves Juillière, MD, PhD
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Manuscript Region of Origin:</b>	FRANCE
<b>Abstract:</b>	<p>Background: Mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) has remained stable over recent decades. Few studies have explored prognostic characteristics specifically in patients with preserved ejection fraction, and none of them has evaluated the potential role of socioeconomic factors. We aimed to evaluate the impact of patient socioeconomic characteristics on all-cause mortality in HFPEF patients, independently of other patient's characteristics.</p> <p>Methods: We used data from the French ODIN cohort. All patients with heart failure and a left ventricular ejection fraction (LVEF) &gt;45%, included in ODIN between July 2007 and July 2010, were eligible here. Socioeconomic, demographic, clinical, biological and therapeutic data were collected at inclusion. The endpoint was all-cause mortality between inclusion and September 30, 2011. The impact of patient socioeconomics characteristics on mortality was assessed using multivariate Cox</p>

	<p>regression models.</p> <p>Results: Of 575 HFPEF patients considered, 58.6% were male; their mean age was <math>70.6 \pm 13.5</math> years, and their mean LVEF <math>58.1 \pm 8.5\%</math>. Living alone (hazard ratio [HR] = 1.85, 95% confidence interval [95% CI] = 1.16-2.95) and having limitations on activities of daily living (HR = 2.68, 95% CI = 1.40-5.13) were significantly associated with mortality. These associations were verified independently of potential confounders, which were age, sex, body mass index, diabete, hypertrophic cardiomyopathy as cause of heart failure, heart failure severity, and hemoglobin level.</p> <p>Conclusion: Poor social conditions impair survival in patients with HFPEF. These findings may shed new light on how best to detect HFPEF patients with high health-care needs.</p>
<p><b>Suggested Reviewers:</b></p>	<p>Michel Komajda, MD, PhD          CHU Pitié-Salpêtrière          michel.komajda@psl.aphp.fr</p> <p>James Januzzi          Massachusetts General Hospital          jjanuzzi@partners.org</p>



Cadre de santé  
Sylvie Klein

Management de la qualité  
Nadine Juge

Epidémiologie et  
gestion de projet  
Nelly Agrinier  
François Alla  
Carole Ayav  
Cédric Baumann  
Serge Briançon  
Jean-François Collin  
Haritina El Adssi  
Sophie Gendarme  
Lucie Germain  
Francis Guillemin  
Kossar Hosseini  
Nicolas Jay  
Dorothee Jeanvoine  
Clotilde Latache  
Karine Legrand  
Irawati Lemonnier  
Laetitia Minary  
Phi Linh Nguyen Thi  
Juliette Oudot  
Sophie Parnalland  
Anne-Christine Rat  
Christine Rotonda  
Elodie Speyer  
Nathalie Thilly  
Amandine Vallata

Secrétariat  
Noelle Antoine  
Adeline Dazy  
Sandrine Grandclère  
Emilie Jacquot  
Laetitia Robelin  
Sylvie Ronchetti

Data management et  
statistiques  
Benoît-Damien Caritey  
Christelle Dujon  
Marie-Line Erpelding  
Nicole Fischer  
Nicole Koebel  
Samia Mahmoudi  
Philippe Melchior  
Marc Soudant  
Jean-Marc Virion

Monitoring et recueil  
de données  
Yusuf Atilgan  
Catherine Campagnac  
Alfousseyni Coly  
Valérie Eschbach  
Sandrine Gerset  
Johanne Guichard-Amoyel  
Nadine Juge  
Isabelle Leonard  
Hepher Malela  
Monia Messili  
Marie-Rita Monzel  
Isabelle Petitgenet  
Nathalie Pierrez  
Catherine Scellier  
Sandrine Tyrode  
Nadine Valentin  
Véronique Vogel

## Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques

Pr Serge Briançon



Unité d'Évaluation

Réseau EVALOR

Dr Nathalie Thilly

Unité d'Épidémiologie

Centre d'Épidémiologie Clinique

Pr Francis Guillemin  
Dr Clotilde Latache



*The European Journal of Preventive Cardiology*

January 9th 2013

Dear Editor,

We would like to send you for publication our manuscript entitled:

“Socioeconomic factors associated with mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction”.

We used data from a national, prospective, multicenter French cohort of 3237 heart failure patients (ODIN: Observatoire De l'INSuffisance cardiaque) to study the effect of socioeconomic factors on mid-term mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Living alone (hazard ratio [HR] = 1.85, 95% confidence interval [95% CI] = 1.16-2.95) and having limitations on activities of daily living (HR = 2.68, 95% CI = 1.40-5.13) were independent predictors of mortality. This paper specifically addresses the lack of evidence on the effect of social factors in heart failure, recently deplored by Martin R Cowie in his presentation on heart failure in the elderly at the ESC Congress in Munich. We hope the originality of this paper will emphasise its priority for publication.

With regard to authors' contribution, Matthieu Schockmel, Dr. Nelly Agrinier, Dr. Nathalie Thilly and Pr. Yves Juillièrè have involved for study design, statistical analyses and interpretation of data, drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content and final approval of the manuscript submitted. Dr. Patrick Jourdain, Dr. Jean-Christophe Eicher, Dr. Patrice Coulon, Justine Druelle, Dr. Geneviève Mulak and Pr. Nicolas Danchin have involved for conception and study design, revising the manuscript critically for important intellectual content, and final approval of the manuscript submitted. Pr. François Alla has involved for revising the manuscript critically for important intellectual content, and final approval of the manuscript submitted.

Each of the authors has read and approved the manuscript. The results presented in this paper have not been published previously in whole or part and are not being considered for publication elsewhere. YJ and PJ have received research funding from AstraZeneca, initiated before the ODIN study for the completion of the I-CARE project. YJ, PJ, JCE, and PC have received grants from

Adresse postale : CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Allée du Morvan

54500 Vandœuvre Les Nancy

Localisation : Faculté de Médecine, Bâtiment E, 2<sup>ème</sup> étage

Tél. : 03-83-85-21-63 - Fax : 03-83-85-12-05 - E-mail : [eval@chu-nancy.fr](mailto:eval@chu-nancy.fr)



Cadre de santé  
Sylvie Klein

Management de la qualité  
Nadine Juge

Epidémiologie et  
gestion de projet  
Nelly Agrinier  
François Alla  
Carole Ayav  
Cédric Baumann  
Serge Briançon  
Jean-François Collin  
Haritina El Adssi  
Sophie Gendarme  
Lucie Germain  
Francis Guillemin  
Kossar Hosseini  
Nicolas Jay  
Dorothee Jeanvoine  
Clotilde Lata arche  
Karine Legrand  
Irawati Lemonnier  
Laetitia Minary  
Phi Linh Nguyen Thi  
Juliette Oudot  
Sophie Parnalland  
Anne-Christine Rat  
Christine Rotonda  
Elodie Speyer  
Nathalie Thilly  
Amandine Vallata

Secrétariat  
Noelle Antoine  
Adeline Dazy  
Sandrine Grandclère  
Emilie Jacquot  
Laetitia Robelin  
Sylvie Ronchetti

Data management et  
statistiques  
Benoît-Damien Caritey  
Christelle Dujon  
Marie-Line Erpelding  
Nicole Fischer  
Nicole Koebel  
Samia Mahmoudi  
Philippe Melchior  
Marc Soudant  
Jean-Marc Virion

Monitoring et recueil  
de données  
Yusuf Atilgan  
Catherine Campagnac  
Alfousseyni Coly  
Valérie Eschbach  
Sandrine Gerset  
Johanne Guichard-Amoyel  
Nadine Juge  
Isabelle Leonard  
Hepher Malela  
Monia Messili  
Marie-Rita Monzel  
Isabelle Petitgenet  
Nathalie Pierrez  
Catherine Scellier  
Sandrine Tyrode  
Nadine Valentin  
Véronique Vogel

Unité d'Évaluation  
Réseau EVALOR  
Dr Nathalie Thilly

Unité d'Épidémiologie  
Centre d'Épidémiologie Clinique  
Pr Francis Guillemin  
Dr Clotilde Lata arche



AstraZeneca for developing training of health professionals in therapeutic patient education in their centers. YJ has also participated on a national board on patient education sponsored by Bayer. ND has received research grants from Astra-Zeneca, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, and The Medicines Company. The other authors report no conflicts of interest. Support for the ODIN cohort was provided by a grant from the French Health Ministry (Direction Générale de la Santé); the French Society of Cardiology offered administrative and technical support to the general management of the ODIN cohort.

I will deal with the paper prepublication:

Matthieu Schockmel, Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques, CHU Nancy, Allée du morvan, 54500 Vandoeuvre-Les-Nancy cedex.  
Tel: +3 33 83 85 21 64 , Fax: +3 33 83 85 12 05  
E-mail: m.schockmel@gmail.com

Looking forward to hearing from you, we thank you in anticipation for your kind consideration of our work.

With our best regards,

Matthieu Schockmel

Socioeconomic factors associated with mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Matthieu Schockmel<sup>1,2,3\*</sup>, Nelly Agrinier, MD<sup>1,2,3</sup>, Nathalie Thilly, PharmD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Patrick Jourdain, MD<sup>4</sup>, François Alla, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Jean-Christophe Eicher, MD<sup>5</sup>, Patrice Coulon, MD<sup>6</sup>, Justine Druelle<sup>7</sup>, Geneviève Mulak, MD<sup>8</sup>, Nicolas Danchin, MD, PhD<sup>9</sup>, Yves Juillière, MD, PhD<sup>10</sup>, and the ODIN cohort participants<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> The ODIN cohort participants are listed in the Appendix.

Affiliations:

<sup>1</sup> INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France

<sup>2</sup> CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, F-54 000, France

<sup>3</sup> Université de Lorraine, Université Paris Descartes, APEMAC, EA 4360, Nancy, F-54 000, France

<sup>4</sup> CHG René Dubos, Cardiologie, Pontoise, F-95400, France

<sup>5</sup> CHU du Bocage, Cardiologie médicale, Dijon, F-21000, France

<sup>6</sup> CHG, Cardiologie, Sarrebourg, F-57400, France

<sup>7</sup> URC-Est, CHU Saint-Antoine, Paris, F-75012, France

<sup>8</sup> French Society of Cardiology, Paris, F-75012, France

<sup>9</sup> European Hospital Georges Pompidou, Cardiologie médicale, Paris, F-75015, France

<sup>10</sup> CHU Nancy, Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux, Cardiologie médicale, Nancy, F-54 000, France

\* Corresponding author:

Matthieu Schockmel,

Épidémiologie et Évaluation Cliniques, CHU Nancy, Hôpitaux de Brabois,

Allée du morvan,

54 500 Vandoeuvre lès Nancy, France

E-mail : m.schockmel@gmail.com

Phone number: +3 33 83 85 21 64

Fax number: +3 33 83 85 12 05

Funding/Support: Support for the ODIN cohort was provided by a grant from the French Health Ministry (Direction Générale de la Santé); the French Society of Cardiology offered administrative and technical support to the general management of the ODIN cohort.

Word count: 4026



## Structured abstract

**Background** Mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) has remained stable over recent decades. Few studies have explored prognostic characteristics specifically in patients with preserved ejection fraction, and none of them has evaluated the potential role of socioeconomic factors. We aimed to evaluate the impact of patient socioeconomic characteristics on all-cause mortality in HFPEF patients, independently of other patient's characteristics.

**Methods** We used data from the French ODIN cohort. All patients with heart failure and a left ventricular ejection fraction (LVEF) >45%, included in ODIN between July 2007 and July 2010, were eligible here. Socioeconomic, demographic, clinical, biological and therapeutic data were collected at inclusion. The endpoint was all-cause mortality between inclusion and September 30, 2011. The impact of patient socioeconomic characteristics on mortality was assessed using multivariate Cox regression models.

**Results** Of 575 HFPEF patients considered, 58.6% were male; their mean age was  $70.6 \pm 13.5$  years, and their mean LVEF  $58.1 \pm 8.5\%$ . Living alone (hazard ratio [HR] = 1.85, 95% confidence interval [95% CI] = 1.16-2.95) and having limitations on activities of daily living (HR = 2.68, 95% CI = 1.40-5.13) were significantly associated

with mortality. These associations were verified independently of potential confounders, which were age, sex, body mass index, diabete, hypertrophic cardiomyopathy as cause of heart failure, heart failure severity, and hemoglobin level.

**Conclusion:** Poor social conditions impair survival in patients with HFPEF. These findings may shed new light on how best to detect HFPEF patients with high health-care needs.

Word count: 249

#### Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Cohort study - All-cause mortality - Socioeconomics factors - Living alone - Activities of Daily Living

## Introduction

During the last decades, the prevalence of heart failure, and particularly heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF), has increased (1-3). Between 1970 and 1995, a proportion of 40% of HFPEF among patients with heart failure was reported in literature (2), against 59% between 1998 and 2003 (3).

At the same time, the prognosis in patients with heart failure has improved over years. However, this improvement is heterogeneous: e.g., between 1986 and 2002, the 5-year mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) at the Mayo Clinic (Minnesota, USA) decreased from 72.5% to 65%, whereas the mortality in patients with HFPEF remained stable at 65% (1). These results raise concerns about the medical care and prognosis of HFPEF, from a public health perspective.

Prognostic factors for mortality have been extensively explored in heart failure patients irrespective of left ventricular ejection fraction (LVEF) (4-6), but only a few studies have specifically focused on HFPEF patients (7-10). However, as HFPEF patients have specific characteristics (e.g. they are older, more often women, more likely to have hypertension and atrial fibrillation than patients with HFREF) and specific response to medication (evidence concerning the efficacy of conventional heart failure drugs is poor), their prognostic factors are probably also specific to their disease.

Moreover, the socioeconomic factors have been widely described as being important prognostic factors for all-cause and cardiovascular mortality in various populations and settings (11-17). But, in heart failure, the relationship between socioeconomic deprivation and mortality is less robust, being modest (18) or nonsignificant (19). To date, the relationship between socioeconomic factors and mortality in HFPEF patients remains unknown.

Hence, the aim of the present investigation was to evaluate the impact of patient socioeconomic factors on all-cause mortality in HFPEF, independently of other main patient' characteristics.

## Methods

### Setting, design and patients

The I-CARE project (20) aimed to implement (starting in 2003) a standardized therapeutic education program for chronic heart failure patients in the cardiology departments of more than 220 hospitals in France, Belgium and Luxembourg. The ODIN (Observatoire de l'insuffisance cardiaque) observational cohort was set up in 2007 to assess the effectiveness of this program on morbidity and mortality in France. Sixty-one French hospitals involved in the I-CARE project volunteered to enroll their chronic heart failure patients, regardless of their having benefited or not from the therapeutic education program. The ODIN cohort has been extensively described elsewhere (21). This investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Between July 2007 and July 2010, a total of 3,237 patients with a heart failure diagnosis established by a trained cardiologist were prospectively included in ODIN. Of those, 92.7% had documented LVEF. Patients selected for the present investigation had HFPEF, defined as LVEF greater than 45%, assessed echocardiographically. Patients with missing values on factors of major interest (i.e. socioeconomic factors) were excluded (Fig. 1).

## Baseline characteristics

In the ODIN cohort, a standardized form was used by the cardiologist in each hospital to collect patient characteristics at inclusion. The present investigation used socioeconomic, demographic, clinical, biological, and therapeutic data collected in ODIN.

Socioeconomic characteristics were the independent variables of interest. We called socioeconomic variables all patient characteristics related to the social and/or economic environment. This included educational level (higher than elementary school, or not), living alone or not, having a current or former professional occupation or not, and the level of activities of daily living, evaluated in four areas (dressing, mobility, nutritional management, and bladder and bowel management) and dichotomized here in terms of 'limitations' or not. A patient was considered as having no activity limitation if he/she had no limitation in any of the four areas.

Demographic characteristics of interest were age, sex, and body mass index (BMI). Clinical characteristics included: medical and behavioral risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, current smoking); the cause of heart failure (ischemia, hypertension, valvulopathy, hypertrophic and idiopathic cardiomyopathy); and cardiovascular conditions (NYHA class, atrial fibrillation and left bundle-branch block assessed electrocardiographically, and LVEF assessed on echocardiography). Hospitalization(s) for heart failure within the previous

last year were also collected and dichotomized as yes or no. Biological characteristics were hemoglobin level ( $<10$  or  $\geq 10$  g/dL) and glomerular filtration rate estimated using the simplified equation from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) trial (22), by calibrated serum creatinine level ( $<30$  or  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Finally, therapeutic characteristics covered the prescription of heart failure medications (beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonists, loop diuretics, thiazids, digoxin), and attendance at therapeutic education sessions.

#### Endpoint and follow-up

The endpoint was all-cause mortality, collected from the civil registry of the patient's city of birth. Survival time was calculated from the date of inclusion in the ODIN cohort, varying from July 2007 to July 2010. Surviving patients were censored at the end of the follow up period set at September 30, 2011.

#### Statistical analyses

Descriptive statistics were used to describe all HFPEF patients from the ODIN cohort (the 'full cohort') and our study sample excluding patients with missing data on factors of major interest (the 'study cohort'). Categorical variables are presented as numbers and percentages and quantitative variables as means and standard deviations.

Survival during the follow-up was examined using the Kaplan-Meier method, and survival by level of socioeconomic variables was compared using Log-rank tests. Bivariate Cox proportional hazards models were first applied to explore the crude association between patient characteristics (socioeconomic, demographic, clinical and biological variables) and survival; age, sex and all variables reaching the threshold of 0.35 in the bivariate analysis were then candidates in a multivariate Cox model, using a forward stepwise procedure with a significance level to enter set at 0.40 and a significance level to stay at 0.15. Survival analyses were performed on patients from the 'study cohort'. The proportional hazard and loglinearity assumptions were not violated. Results are reported as hazard ratios (HRs) with a 95% confidence interval (CI) and p value. A p value of <0.05 for 2-sided tests was considered significant. All the statistical analyses were performed with SAS© 9.2 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).



## Results

### Patient characteristics

Of the 3,237 patients included in the ODIN cohort between 2007 and 2010, 849 (28.3%) had a diagnosis of HFPEF defined by a LVEF > 45%. Two hundred and seventy-four patients were excluded because of missing data on factors of major interest, leaving 575 in our study cohort (Fig. 1).

Characteristics of patients from the 'full cohort' and the 'study cohort' are presented in Table 1.

Patients from the study cohort had similar characteristics to those from the full cohort, excluding a potential selection bias. Their mean age was  $70.6 \pm 13.5$  years and 58.6% were men. Heart failure was severe (NYHA III, IV) in 18.8% of patients; the mean LVEF was  $58.1 \pm 8.5$  %, and the main cause of heart failure was ischemia (36.6% of patients). Concerning socioeconomic factors, 61.4% had an educational level higher than elementary school, 39.8% lived alone, 93.6% had a former or current professional occupation, and 7.1% were limited in their activities of daily living.

### Follow-up

The median length of the follow-up was 19.5 months, varying from 0.2 to 48.7 months. Overall, 133 patients (23.1%) died during this follow-up period. Crude survival rates at 1, 2, and 3 years were 91.4%, 76.5% and 51.3%, respectively.

## Impact of socioeconomic factors on all-cause mortality

Figures 2 show that a low education level ( $P=0.002$ ), the fact of living alone ( $P=0.008$ ) and limitations of activities of daily living ( $P<0.0001$ ) were significantly associated with mortality, but not the fact of having a current or former professional occupation ( $P=0.089$ ). The Cox bivariate analyses found the same associations as those identified by the Log-Rank tests (Table 2).

After adjustment for potential confounding factors, the fact of living alone and limitations of activities of daily living remained associated with mortality (respectively  $P=0.010$  and  $P=0.003$ ), but not the low education level; indeed, patients who lived alone were almost 2-fold more likely to die during the follow-up than patients who lived with others, and patients limited in their daily life activities were 2.7-fold more likely to die than patients not limited (Table 2).

Potential confounders identified by the multivariate analysis as being associated with higher mortality were old age ( $P<0.001$ ), male sex ( $P=0.013$ ), low BMI ( $P<0.001$ ), diabetes ( $P=0.001$ ), hypertrophic cardiomyopathy ( $P=0.038$ ), severe heart failure ( $P=0.008$ ), and hemoglobin  $<10$  g/dL ( $P=0.044$ ).

The association between glomerular filtration rate  $<30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> and mortality ( $P=0.0565$ ), as well as atrial fibrillation and mortality ( $P=0.091$ ), were at the limits of significance.

## Discussion

The present investigation shows that socioeconomic factors, such as the fact of living alone and having limitations of activities of daily living, are independent prognostic factors for all-cause mortality in HFPEF patients. The crude association found between low education level and mortality does not remain in the multivariate analysis, which could be explained by a strong correlation between a low education level and old age.

Living alone, generally used as a proxy for social support, has already been identified as being an independent prognostic factor for mortality in general (23) and cardiovascular populations such as atherothrombosis patients (13) or post-acute myocardial infarction patients (24). Among men experiencing myocardial infarction with chest pain, Atzema et al. have shown that being married was associated with an earlier presentation for care (25). This finding reinforces the idea that a lower mortality in patients living with others may be explained by the family support, in terms of alertness to warning signs or compliance with drug and dietary treatment. Incidentally, Foebel et al. showed that the presence of a caregiver at home significantly improved medication compliance in older patients with heart failure (26). However, the relationship between the fact of living alone and mortality may also be explained by other factors, and psychological aspects probably influence this relationship; indeed, two previous studies have also shown that in people aged 65 and older, being married was associated with a lower risk of depression (27,28).

Having limitations of activities of daily living was the socioeconomic factor most strongly associated with mortality in our investigation, independently of other main patients characteristics. Few previous studies have investigated the impact of limitations of activities of daily living on mortality in heart failure (29); however, the level of activities of daily living is more often studied as an outcome than as a prognostic factor. The relationship between limitations of activities of daily living and short- and long-term mortality has mainly been investigated in elderly people, institutionalized or not (30). In a study conducted among institutionalized elderly in Japan, Nakazawa et al. found that totally dependent subjects were 7.6-fold more likely to die than those who were totally independent (14). Although the level of functional independence has been assessed by different instruments, the association between activity limitation and mortality was found in different settings (14,29,30).

The level of education and professional occupation were not associated with mortality while other studies have shown different results in other contexts. For instance, Gallo et al. showed that all-cause mortality was significantly higher in men with a low level of education than in those educated to a higher level (11). Likewise, unemployment was found to be associated with mortality in women with suspected myocardial ischemia (12).

Furthermore, the present investigation found that old age, male sex, low BMI, diabetes, hypertrophic cardiomyopathy as cause of heart failure, NYHA classes III and

IV, and hemoglobin <10 g/dl are independent prognostic factors for all-cause mortality in HFPEF patients. Most of these prognostic factors have already been reported in other samples of HFPEF patients, other settings and other periods (1,8,9,31,32), which is in favor of the external validity of our results and the likely causality in associations found here. Conversely, the association between glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> and mortality was not significant here, as reported elsewhere (1,8). The explanation is a strong collinearity between this variable and hemoglobin <10 g/dl; patients with hemoglobin <10 g/dl were 6-fold more likely to have a glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> than those with hemoglobin > 10 g/dl (Fisher's exact test, p<0.001). When hemoglobin <10 g/dl was not retained as a candidate variable in the multivariate Cox model, glomerular filtration rate < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> was significantly associated with mortality.

Some possible limitations should be considered when interpreting our findings. First, patients considered here were recruited from cardiology departments involved in the ODIN cohort. Thus, they are probably not representative of all patients with HFPEF, from a population-based perspective. The ODIN cohort was set up to assess the effectiveness of therapeutic education on morbidity and mortality. Currently, there is a tendency to offer therapeutic education preferentially to patients with HFREF. This selection process may explain the low proportion (28.3%) of patients with HFPEF in the

ODIN cohort, a figure that is well below what has been observed in the general population (3,33).

Nevertheless, the ODIN cardiology departments came from both public and private hospitals of various sizes, widely distributed over the French territory. The full cohort from ODIN was therefore likely to be representative of the hospital population of patients with HFPEF. Second, 32.3% of HFPEF patients in the full cohort from ODIN were excluded because of missing values for factors of major interest. These exclusions have two consequences; on one hand, exclusions may affect the representativeness of our sample, by a selection process. However, we showed that patients considered in the present analyses had similar characteristics to those in the full cohort, excluding a potential selection bias. On the other hand, exclusions reduced the sample size and consequently the number of events considered in the analysis. This sample limitation reduces the number of potential prognostic factors we can explore simultaneously in the multivariate analysis.

Poor social conditions impair survival in patients with HFPEF; the fact of living alone and limitations of activities of daily living may be considered as prognostic factors for all-cause mortality, but need to be confirmed elsewhere. These findings may shed new light on how best to detect HFPEF patients with high health-care needs. Further research should be conducted to assess the effectiveness of interventions focusing on these social conditions.

### Acknowledgments

The authors thank Professor Tabassome Simon, Director of the Clinical Research Unit (URC-Est) of the Assistance Publique des Hôpitaux de Paris and University Paris 6, for directing clinical research technicians, and gratefully acknowledge the ODIN patients for their participation and cooperation throughout the study.

Conflict of interest: YJ and PJ have received research funding from AstraZeneca, initiated before the ODIN study for the completion of the I-CARE project. YJ, PJ, JCE, and PC have received grants from AstraZeneca for developing training of health professionals in therapeutic patient education in their centers. YJ has also participated on a national board on patient education sponsored by Bayer. ND has received research grants from Astra-Zeneca, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, and The Medicines Company. The other authors report no conflicts of interest.



## REFERENCES

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3):251-259.
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-1574.
3. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):317-327.
4. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6):e1-82.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U. 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 Heart J* 2012; 33(14):1787-1847.
6. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust* 2011; 194(8):405-409.

7. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, Kato N, Takeshita A, Tsutsui H. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73(10):1893-1900.
8. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355(3):260-269.
9. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, Zile MR, Demets D, Massie BM. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011; 4(1):27-35.
10. Alla F, Al-Hindi AY, Lee CR, Schwartz TA, Patterson JH, Adams KF, Jr. Relation of sex to morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced or preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 2007; 153(6):1074-1080.
11. Gallo V, Mackenbach JP, Ezzati M, Menvielle G, Kunst AE, Rohrmann S, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Tjonneland A, Dalton SO, Overvad K, Redondo ML, Agudo A, Daponte A, Arriola L, Navarro C, Gurrea AB, Khaw KT, Wareham N, Key T, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Masala G, Panico S, Contiero P, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Peeters PP, Zackrisson S, Almquist M, Eriksson S, Hallmans G, Skeie G, Braaten T, Lund E, Illner AK, Mouw T, Riboli E, Vineis P. Social inequalities and mortality in europe - results from a large multi-national cohort. *PLoS One* 2012; 7(7):e39013.
12. Shaw LJ, Merz CN, Bittner V, Kip K, Johnson BD, Reis SE, Kelsey SF, Olson M, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Sopko G, Pepine CJ. Importance of socioeconomic status as a predictor of cardiovascular outcome and costs of care in women with suspected myocardial ischemia. Results from the National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17(7):1081-1092.
13. Udell JA, Steg PG, Scirica BM, Smith SC, Ohman EM, Eagle KA, Goto S, Cho JI, Bhatt DL. Living Alone and Cardiovascular Risk in Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2012; 172(14):1086-1095.

14. Nakazawa A, Nakamura K, Kitamura K, Yoshizawa Y. Association Between Activities of Daily Living and Mortality Among Institutionalized Elderly Adults in Japan. *J Epidemiol* 2012; in press.
15. Mauri JM, Vela E, Cleries M. Development of a predictive model for early death in diabetic patients entering hemodialysis: a population-based study. *Acta Diabetol* 2008; 45(4):203-209.
16. Pearson-Stuttard J, Bajekal M, Scholes S, O'Flaherty M, Hawkins NM, Raine R, Capewell S. Recent UK trends in the unequal burden of coronary heart disease. *Heart* 2012; 98(21):1573-1582.
17. Menvielle G, Chastang JF, Luce D, Leclerc A. [Changing social disparities and mortality in France (1968-1996): cause of death analysis by educational level]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007; 55(2):97-105.
18. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119(4):515-523.
19. Hawkins NM, Scholes S, Bajekal M, Love H, O'Flaherty M, Raine R, Capewell S. Community care in England: reducing socioeconomic inequalities in heart failure. *Circulation* 2012; 126(9):1050-1057.
20. Juilliere Y, Trochu JN, Jourdain P, Roncalli J, Gravouelle E, Guibert H, Lambert H, Spinazze L, Tallec N, Beauvais F, Ertzinger C, Jondeau G. Creation of standardized tools for therapeutic education specifically dedicated to chronic heart failure patients: the French I-CARE project. *Int J Cardiol* 2006; 113(3):355-363.
21. Yves Juilliere, Patrick Jourdain, Christine Suty-Selton, Thierry Béard, Véronique Berder, Brigitte Maître et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: a propensity analysis. *International Journal of Cardiology*. In press.
22. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2):137-147.

23. Kandler U, Meisinger C, Baumert J, Lowel H. Living alone is a risk factor for mortality in men but not women from the general population: a prospective cohort study. *BMC Public Health* 2007; 7:335.
24. Schmaltz HN, Southern D, Ghali WA, Jelinski SE, Parsons GA, King KM, Maxwell CJ. Living alone, patient sex and mortality after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2007; 22(5):572-578.
25. Atzema CL, Austin PC, Huynh T, Hassan A, Chiu M, Wang JT, Tu JV. Effect of marriage on duration of chest pain associated with acute myocardial infarction before seeking care. *CMAJ* 2011; 183(13):1482-1491.
26. Foebel AD, Hirdes JP, Heckman GA. Caregiver status affects medication adherence among older home care clients with heart failure. *Aging Clin Exp Res* 2012; in press.
27. Mechakra-Tahiri SD, Zunzunegui MV, Preville M, Dube M. Gender, social relationships and depressive disorders in adults aged 65 and over in Quebec. *Chronic Dis Can* 2010; 30(2):56-65.
28. Potts MK. Social support and depression among older adults living alone: the importance of friends within and outside of a retirement community. *Soc Work* 1997; 42(4):348-362.
29. Delgado PE, Suarez Garcia FM, Lopez G, V, Gutierrez VS, Solano Jaurrieta JJ. Mortality and functional evolution at one year after hospital admission due to heart failure (HF) in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54(1):261-265.
30. Stineman MG, Xie D, Pan Q, Kurichi JE, Zhang Z, Saliba D, Henry-Sanchez JT, Streim J. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(3):485-492.
31. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 116(6):627-636.
32. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, Soler SJ, Anand I, Cohn JN. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic

heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(4):397-402.

33. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7):1948-1955.

## Figure legends

Figure 1: Flow chart showing how the cohort was sampled. Notes: HFREF = heart failure with reduced ejection fraction, HFPEF = heart failure with preserved ejection fraction, LVEF = left ventricular ejection fraction.

Figure 2: Kaplan-Meier Survival Estimates - (A) The curves represent survival rates according to the educational level (log-rank  $p = 0.002$ ). (B) The curves represent survival rates according to having a current or former professional occupation (log-rank  $p = 0.089$ ). (C) The curves represent survival rates according to living alone (log-rank  $p = 0.008$ ). (D) The curves represent survival rates according to the level of activities of daily living (log-rank  $p < 0.0001$ ).

## APPENDIX

French ODIN Cohort Participants: F. Rodriguez, MD, C. Brunie, RN, C. Drege, RN, *CHG Saint-Esprit, Agen*; Ph. Fromage, MD, C. Bastard, RN, N. Coudurier, RN, *CHG, Annemasse-Bonneville*; A. Racine-Morel, MD, V. Robert, RN *CHG, Autun*; J.P. Darracq, MD, S. Egron, RN, *CHG Samuel Pozzi, Bergerac*; J.Ph. Labarre, MD, C. Valmary, RN, *Clinique Château de Vernhes, Bondigoux*; P. Dominguez-Dos Santos, MD, F. Picard, MD, M.J. Betato, RN, A. Gard, RN, M. Lartigue, RN, F. Lacotte, RN, *CHU, Hôpital du Haut-Lévêque, Bordeaux-Pessac*; P. Coulon, MD, M. Lucbert, RN, F. Mendy, RN, C. Bacle, RN, *CHU, Hôpital Saint-André, Bordeaux*; F. Bire, MD, N. Caminade, RN, *HIA Robert Piqué, Bordeaux-Villeneuve d'Ornon*; C. Labarrere, MD, M.H. Jaureguiberry, RN, *Réadaptation cardiaque, CHG Cyrano-Grancher, Cambo-les-Bains*; Ph. Cantie, MD, I. Albert, RN, I. Grand, RN, E. Heral, RN, M. Nouret, RN, *CHG, Castres-Mazamet*; A. Dellinger, MD, C. Duc, RN, D. Guitton, RN, *CHG William Morey, Chalon-sur-Saône*; L. Mankoubi, MD, M. Collard, RN, C. Ipcar, RN, C. Soreau, RN, *CHG Louis Pasteur, Chartres-Le Coudray*; A. Tuambilangana, MD, S. Nogues, RN, *CHG Louis Pasteur, Cherbourg-Octeville*; M. Fauvel, MD, M.J. Taudou-Martinel, MD, C. Bareille, RN, F. Moles, RN, *Clinique des Cèdres, Cornebarrieu-Blagnac*; J.C. Eicher, MD, O. Brenot, RN, M. Guerot, RN, F. Moreau, RN, *CHU du Bocage, Dijon*; J.M. Gbonon, MD, Y. Fix, RN, *Clinique Médicale de Cardio-Pneumologie, Durtol*; N. Ghanem, MD, M. Quirin, RN, *CHG Simone Veil, Eaubonne*; S. Hackenberger, MD, S. Giga, RN, I. Lebreton, RN, *CHG, Evreux*; A. Gabriel, MD, C. Geisler, RN, S. Velt, *CHG, Freyming-Merlebach*; M. Gabrovescu, MD, C. Assulin, RN, M. Desenclos, RN, *CHG Emmanuel Rain, Gonesse*; M. Noirclerc, MD, C. Sicken, RN, *Réadaptation cardiaque Hôpital Sud, Grenoble-Echirolles*; S. Marliere, MD, M. Salvat, MD, N. Hailley, RN, *CHU, Hôpital Albert Michalon, Grenoble-La Tronche*; C. Weber-Stenger, MD, N. Griette, RN, M. Peterle, RN, *Hôpital Alpha Santé, Hayange*; C. Gerard, MD, C. Bonnin, RN, S. Deroche, RN, *CHG Hôtel-Dieu, Le Creusot*; J.P. Favier, MD, N. Festy, RN, *CHG Montivilliers, Le Havre-Montivilliers*; S. Tondeux-Lefebvre, MD, S. Mucklisch, RN, *CHG Léon Schwartzberg, Le*

*Quesnoy*; F. Mouquet, MD, V. Hazebrouck, RN, A.M. Lebleu, RN, A. Willens, RN, *CHU, Lille*; F. Dany, MD, M. Faye, RN, *ICARLIM Heart Failure Network, Limoges*; S. Baleynaud, MD, G. Malarce, RN, M.P. Treguier, RN, *KALONIC Heart Failure Network, CHG Bretagne Sud, Lorient*; O. Ferry, MD, N. Arend, RN, *GHG, Lunéville*; B. Maitre, MD, N. Gelin, RN, A.M. Lanctuit, RN, *ERIC Heart Failure Network, CHG des Chanaux, Mâcon*; N. Baille, MD, N. Kremer, RN, *Hôpital Sainte-Blandine, Metz*; M.F. Deforet, MD, C. Gaiffe, RN, A. Part, RN, E. Simon-Adig, RN, *CHG, Belfort-Montbéliard*; G. Rebuffat, MD, C. Amoros, RN, C. Hebrard, RN, C. Perret, RN, *CHG, Montélimar*; D. Kenizou, MD, M. Bindler, RN, A. Robo, RN, *CHG Emile Muller, Mulhouse*; Y. Juilliere, MD, G. Bossier, MD, N. Genchi, RN, N. Gouriou, RN, S. Weitkunat, RN, C. Wendling, RN, *Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, CHU Brabois, Nancy*; J.N. Trochu, MD, V. Hossler, MD, A.L. Laprerie, MD, G. Lacaze, RN, H. Lambert, RN, C. Mariaux, RN, *RESPECTICOEUR Heart Failure Network, CHU G. et R. Laennec, Nantes*; C. Ache-Papillon, MD, C. Gonzales, RN, *CHG, Oloron-Sainte-Marie*; M.C. Aumont, MD, G. Jondeau, MD, J. Charles, RN, *CHU Bichat, Paris*; F. Ledru, MD, M. Girault, RN, *CHU Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris*; F. Beauvais, MD, D. Combres, RN, *CHU Lariboisière, Paris*; F. Pousset, MD, F. Allab, RN, M. Geoffrain, RN, M. Marlay, RN, *CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*; B. Lequeux, MD, C. Bobier, RN, *RADIC Heart Failure Network, CHU La Milétrie, Poitiers*; P. Jourdain, MD, A. Boireau, RN, H. Lebras, RN, *CHG René Dubos, Pontoise*; C. Leclercq, MD, M.A. Foret, RN, S. Le Maitre, RN, C. Marquer, RN, N. Pellen, RN, I. Timonier, RN, *Centre Cardio-Pneumologique, CHU Pontchaillou, Rennes*; V. Berder, MD, P. Guillo, MD, S. Bertrand, RN, N. Tallec, RN, *Réadaptation Cardiovasculaire, Clinique Saint-Yves, Rennes*; F. Bauer, MD, S. Cordier-Pouchin, RN, E. Benmokhtar, RN, *CHU Charles Nicolle, Rouen*; P. Webert, MD, M. Schweitzer, RN, *CHG Lemire, Saint-Avoid*; F. Cadi, MD, S. Lassere-Remy, MD, V. Dolbeau, RN, *Réadaptation cardiaque CRF Val Rosay, Saint-Didier au Mont d'or*; M. Diallo, MD, S. Martin, RN, *Mémorial France-Etats-Unis, Saint-Lo*; B. Ouattara, MD, M.F. Aubry, RN, C. Cadieu, RN, *Hôpital Broussais, Saint-Malo*; P. Coulon, MD, I. Flaus, RN, *CHG Saint-Nicolas,*



*Sarrebourg*; A. Pinzani, MD, J.P. Bazanau, RN, B. Celka, RN, *CHG, Sète*; J.M. Taupin, MD, B. Amaury, RN, *Pôle Prévention et Education du Patient, Soissons*; Th. Beard, MD, R. Dos Santos, RN, *Clinique de l'Ormeau, Tarbes*; M. Galinier, MD, A. Pathak, MD, J. Roncalli, MD, S. Mazzon, RN, L. Spinazze-Fournier, RN, *CHU Rangueil, Toulouse*; A. Belin, MD, C. Dossetto, MD, L. More, RN, M. Pougheul, RN, *Centre de Réadaptation, Trouville-sur-Mer*; L. Desprets, MD, M. Linne, RN, *CHG, Valenciennes*; S. Allam, MD, S. Laurent, RN, *CHG Saint-Nicolas, Verdun*; A. Atallah, MD, V. Marcel, RN, J. Plantier, RN, N. Saminadin, RN, *CHG, Basse Terre, Guadeloupe*; C. Mimran, MD, Th. Hoarau, RN, *CHG Sud-Réunion, Saint-Pierre, La Réunion*.

Table 1 Baseline characteristics of the patients.

Characteristics	Full cohort		Study cohort	
	N	% / mean $\pm$ SD	N	% / mean $\pm$ SD
<u>Socioeconomic characteristics</u>				
Educational level higher than elementary school	706	58.9	575	61.4
Living alone	825	38.7		39.8
Having a professional occupation	670	93.9		93.6
Limitations of activities of daily living	837	6.9		7.1
<u>Demographic characteristics</u>				
Age, years	849		575	
<60		20.2		20.9
60-80		49.2		49.4
>80		30.6		29.7
Male sex	849	57.5	575	58.6
Body mass Index, kg/m <sup>2</sup>	718	28.3 $\pm$ 6.3	521	28.4 $\pm$ 6.3
<u>Medical and behavioral risk factors</u>				
Hypertension	849	61.8	575	60.7
Diabetes mellitus	849	33.2	575	32.2
Hypercholesterolemia	849	43.2	575	42.4
Current smoking	849	29.2	575	29.6
<u>Cause of heart failure</u>				
Ischemia	842	35.7	571	36.6
Hypertension	842	29.8	571	31.5
Valvulopathy	842	20.8	571	19.4
Hypertrophic cardiomyopathy	842	4.3	571	4.9
Idiopathic cardiomyopathy	842	13.3	571	14.4
<u>Cardiovascular conditions</u>				
New York Heart Association class	782		535	
I		26.2		25.6
II		55.7		55.5
III		16.1		16.4
IV		2.0		2.4
Atrial fibrillation	849	34.9	575	34.1
Left bundle-branch block	849	9.5	575	9.7
Left ventricular ejection fraction, %	849	58.2 $\pm$ 8.4	575	58.1 $\pm$ 8.5
Previous heart failure hospitalization within the year	849	36.6	575	37.4
<u>Biological characteristics</u>				
Estimated GFR < 30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	849	7.8	575	7.5
Hemoglobin < 10g/dl	849	4.7	575	4.3
<u>Therapeutic characteristics</u>				
Beta-blockers	849	71.4	575	72.9
Angiotensin converting enzyme inhibitors	849	58.1	575	60.2
Angiotensin receptor blockers	849	25.0	575	25.9
Aldosterone antagonists	849	25.4	575	26.8
Loop diuretics	849	82.1	575	82.1
Thiazids	849	4.4	575	5.0
Digoxine	849	14.7	575	14.4
Therapeutic education session attendance	849	67.4	575	68.9

SD = standard deviation; GFR = Glomerular filtration rate; N = number of patients.

Table 2 Bivariate and multivariate associations between patient characteristics and mortality.

Characteristics	Crude HR (CI 95%)	p Value	Adjusted HR <sup>a</sup> (CI 95%)	p Value
<u>Socioeconomic characteristics</u>				
Educational level higher than elementary school	0.59 (0.42-0.83)	0.003		
Living alone	1.58 (1.12-2.22)	0.009	1.85 (1.16-2.95)	0.010
Having a professional occupation	0.61 (0.34-1.08)	0.092		
Limitations of activities of daily living	3.45 (2.14-5.57)	<0.0001	2.68 (1.40-5.13)	0.003
<u>Demographic characteristics</u>				
Age, years				
<60	1	<0.0001	1	<0.001
60-80	4.00 (1.72-9.31)		3.59 (1.26-10.23)	
>80	10.16 (4.41-23.39)		6.71 (2.28-19.75)	
Male sex	0.92 (0.65-1.30)	0.641	1.85 (1.14-3.01)	0.013
Body mass Index, kg/m <sup>2</sup>	0.93 (0.90-0.97)	<0.001	0.92 (0.88-0.97)	<0.001
<u>Medical and behavioral risk factors</u>				
Hypertension	0.94 (0.66-1.34)	0.717		
Diabetes mellitus	1.20 (0.85-1.70)	0.311	2.05 (1.33-3.18)	0.001
Hypercholesterolemia	0.62 (0.43-0.89)	0.010		
Current smoking	0.79 (0.54-1.16)	0.225		
<u>Cause of heart failure</u>				
Ischemia	1.12 (0.79-1.58)	0.540		
Hypertension	1.15 (0.80-1.64)	0.579		
Valvulopathy	1.70 (1.15-2.50)	0.008		
Hypertrophic cardiomyopathy	1.68 (0.88-3.20)	0.116	2.21 (1.04-4.69)	0.038
Idiopathic cardiomyopathy	0.47 (0.24-0.93)	0.030		
<u>Cardiovascular conditions</u>				
New York Heart Association class		<0.0001		0.008
I, II	1		1	
III, IV	2.76 (1.91-4.00)		1.81 (1.17-2.81)	
Atrial fibrillation	1.83 (1.30-2.58)	<0.001	1.44 (0.94-2.20)	0.091
Left bundle-branch block	0.84 (0.44-1.61)	0.602		
Left ventricular ejection fraction, % <sup>†</sup>	0.99 (0.97-1.01)	0.531		
Previous heart failure hospitalization within the year	1.83 (1.24-2.70)	0.002		
<u>Biological characteristics</u>				
Estimated GFR <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	2.93 (1.83-4.69)	<0.0001	1.74 (0.99-3.06)	0.056
Hemoglobin < 10g /dl	2.84 (1.63-4.95)	<0.001	2.00 (1.02-3.94)	0.044

<sup>a</sup> Cox proportional hazards models using a forward stepwise selection process on age, sex, diabetes mellitus and variables reaching the threshold of 0.35 in the bivariate analysis (sle = 0.4, sls = 0.15).

<sup>b</sup> Entered as a continuous variable.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; GFR = Glomerular filtration rate.

Figure 1  
[Click here to download high resolution image](#)

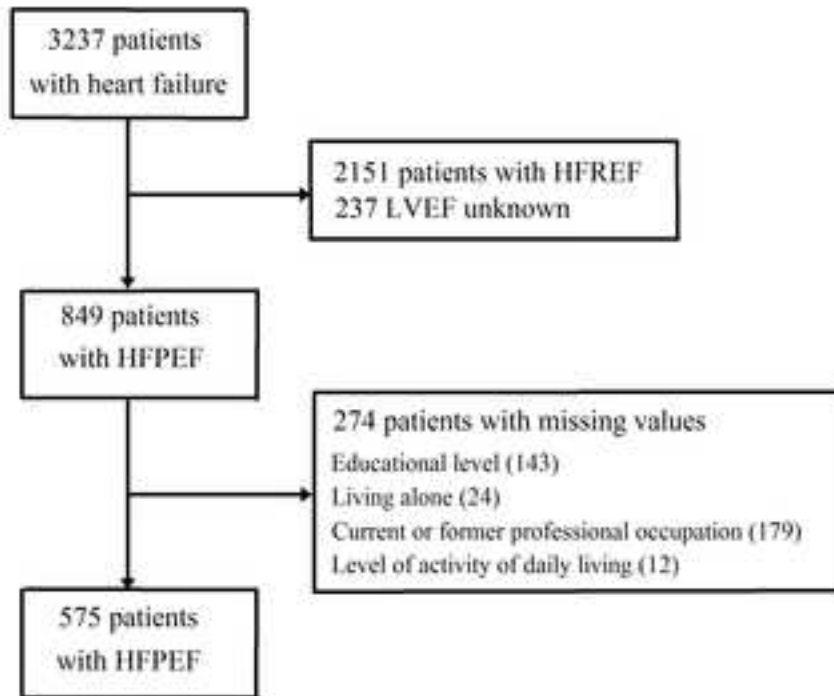
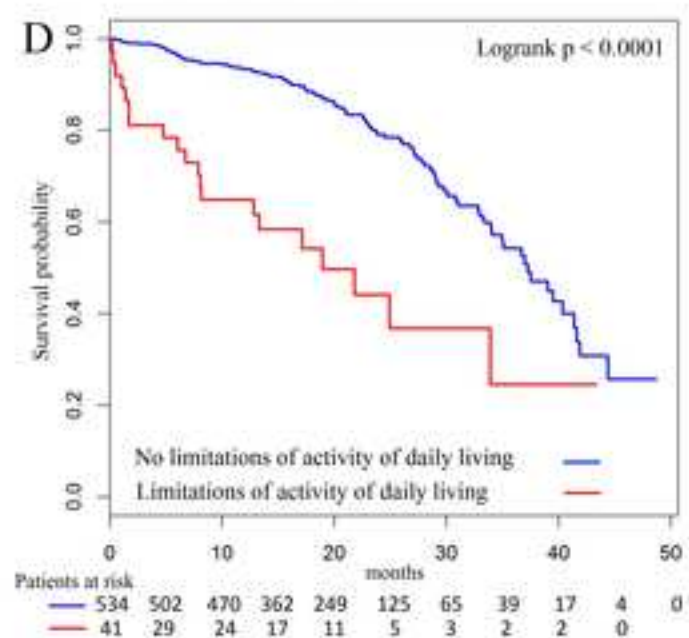
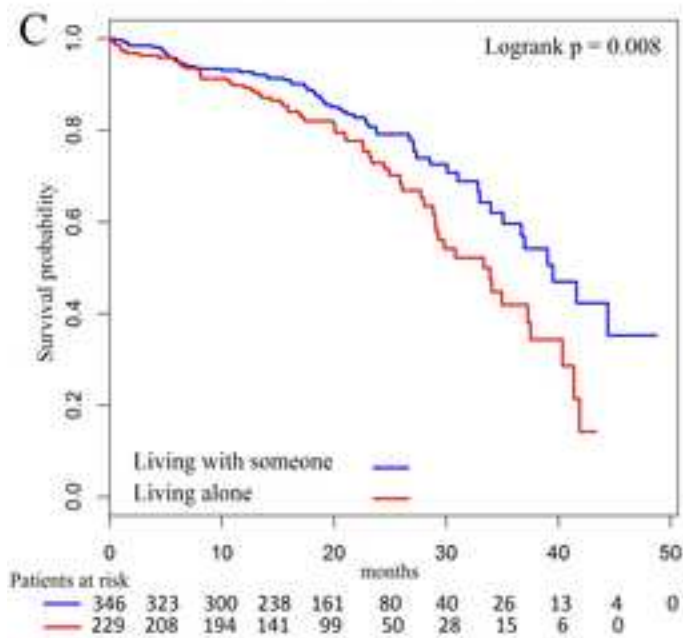
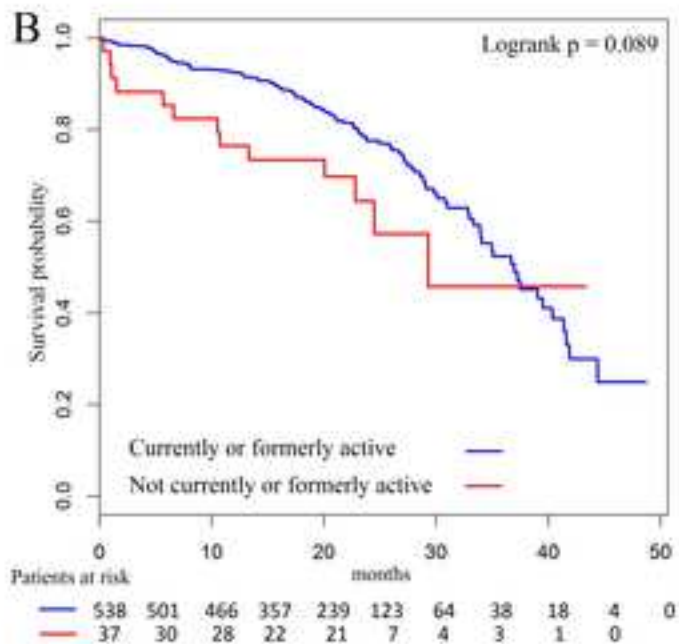
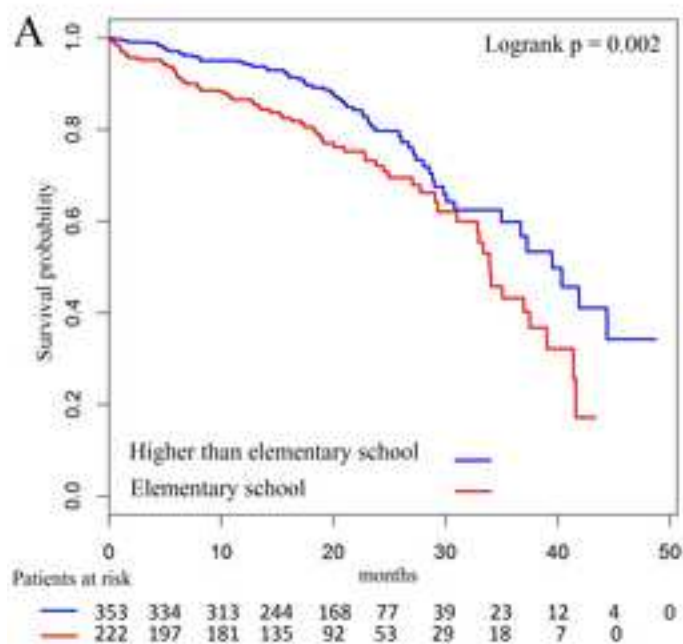


Figure 2  
[Click here to download high resolution image](#)



**JOURNAL CONTRIBUTOR'S PUBLISHING AGREEMENT**  
To be completed by the owner of copyright in the Contribution

TITLE OF CONTRIBUTION: **Socioeconomic factors associated with mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction**  
INTENDED FOR PUBLICATION IN: ***European Journal of Preventive Cardiology***

AUTHOR NAME(S): **Matthieu Schockmel, Nelly Agrinier, MD, Nathalie Thilly, PharmD, PhD, Patrick Jourdain, MD, François Alla, MD, PhD, Jean-Christophe Eicher, MD, Patrice Coulon, MD, Justine Druelle, Geneviève Mulak, MD, Nicolas Danchin, MD, PhD, Yves Juillière, MD, PhD**

CORRESPONDING AUTHOR: **Matthieu Schockmel**

ADDRESS: **Épidémiologie et Évaluation Cliniques, CHU Nancy, Hôpitaux de Brabois, Allée du morvan, 54 500 Vandoeuvre lès Nancy, France**

Please read the notes attached, then complete, sign and return this form (using BLOCK LETTERS) to: **MARIE WESTON (marie.weston@sagepub.co.uk)**  
**SAGE PUBLICATIONS LTD, 1 OLIVER'S YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, UK. (FAX: + 44(0) 207 324 8600)**  
**COPYRIGHT ASSIGNMENT**

I represent that the Contribution is owned by me unless the following is checked:

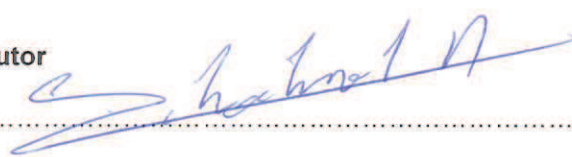
<input checked="" type="checkbox"/>	Work made for hire for employer/Work done in the course of employment – The Contribution was prepared by me at the request of my employer and within the scope of my employment and copyright in the Contribution is owned by my employer. (Both the Contributor and an authorized representative of the Contributor's employer must sign this Agreement.) Employer name: <u>CHU NANCY</u>
<input type="checkbox"/>	U. S. Government work. I am an employee of the United States Government and prepared the Contribution as part of my official duties. <small>(If the Contribution was not prepared as part of the Contributor's official duties, it is not a U.S. Government work. If the Contribution was jointly authored, all the co-authors must have been U.S. Government employees at the time they prepared the Contribution in order for it to be a U.S. Government work; if any co-author was not a U.S. Government employee, then the Contribution is not a U.S. Government work. If the Contribution was prepared under a U.S. Government contract or grant, it is not a U.S. Government work - in such case, copyright is usually owned by the contractor or grantee.)</small>

In consideration for publication in the above Journal, of the above Contribution, I here by assign to CHU Nancy copyright in the Contribution and in any abstract prepared by me to accompany the Contribution for the full legal term of copyright and any renewals there of throughout the world in all formats, and through any medium of communication now known or later conceived for developed.

By signing this Contributor Agreement I agree both to the above provisions and to the terms of the agreement attached below.

**Contributor**

Signed:.....



Date:.....

12/1/2013

The author who has signed above warrants that he/she is authorized to sign on behalf of him/herself and, in the case of a multi-authored Contribution, on behalf of all other authors of the Contribution.  
**Authorised Representative of Employer** (if Work made for hire/done in the course of employment box is checked)

CHU NANCY

Cette étude a permis de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie connus chez l'ICFEP, mais également décrits précédemment chez l'ICFER, comme l'âge avancé, le sexe masculin, un indice de masse corporelle abaissé, un diabète, une cardiomyopathie hypertrophique sous-jacente, une classe NYHA III ou IV, et une hémoglobine abaissée. Ceci plaide en faveur d'une bonne validité externe de l'étude et renforce le jugement de causalité de l'association entre les facteurs identifiés et la mortalité. Enfin, les résultats obtenus sont en faveur de l'unicité du syndrome d'insuffisance cardiaque, qu'elle soit sous sa forme FER ou FEP, par le caractère commun d'un certain nombre de facteurs pronostiques majeurs, en dépit des différences en termes étiologiques ou thérapeutiques.

Par ailleurs, l'originalité de cette étude réside dans la mise en évidence de la valeur pronostique péjorative sur la survie de conditions sociales défavorables, comme le fait de vivre seul, ou une limitation des activités quotidiennes. Ces résultats, s'ils sont confirmés par d'autres études, devraient permettre de mieux cibler les actions de prévention secondaire auprès des patients avec une ICFEP, voire d'adapter l'offre de soins. Par exemple, il peut être proposé des interventions à domicile, pour ceux qui seraient les plus limités dans leurs activités, cette limitation les restreignant à une moindre interaction sociale, d'une part, et à un plus grand risque de dépendance d'autre part.

A travers les résultats des études présentées dans ce chapitre, nous avons pu identifier un certain nombre de facteurs pronostiques sur la mortalité à long terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et à moyen terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Ces éléments, en plus de ceux retrouvés dans la littérature sur les facteurs pronostiques présentés dans la première partie de ce travail de thèse, nous permettent donc d'aborder les interventions envisageables pour améliorer le pronostic dans l'insuffisance cardiaque. C'est ce que nous abordons dans le chapitre suivant.



### ***2.3. Impact d'interventions sur le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque***


Comme nous l'avons présenté en première partie, les interventions complexes recommandées dans l'insuffisance cardiaque reposent sur une prise en charge pluridisciplinaire, spécialisée, et organisée en réseau, comprenant de l'éducation thérapeutique, un accompagnement et une surveillance rapprochée du patient.

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié l'impact de deux programmes de prise en charge de patients ; le premier repose sur une éducation thérapeutique par une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans l'insuffisance cardiaque, et le deuxième sur une coordination des prises en charge intrahospitalière et extrahospitalière à travers une organisation commune de l'ensemble des acteurs.

Dans un premier temps, nous avons évalué l'impact de la prise en charge par une unité de soins spécialisée dans l'insuffisance cardiaque, mise en place par Patrick Jourdain à Pontoise (UTIC). Ce premier travail a fait l'objet d'un article original (**Article 4**) publié dans une revue internationale à comité de lecture, présenté ci-après.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué la prise en charge par un réseau multidisciplinaire spécialisé des patients atteints d'insuffisance cardiaque à l'échelle d'une région (ICALOR). Ce dernier travail fait l'objet d'un article scientifique (**Article 5**) qui a été accepté par la revue International journal of Cardiology, qui est présenté dans la suite immédiate de l'article sur l'évaluation de l'UTIC.



Available online at  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## CLINICAL RESEARCH

# Impact of heart failure management unit on heart failure-related readmission rate and mortality

Impact de la création d'une unité thérapeutique d'insuffisance cardiaque sur le taux de réhospitalisation et la mortalité intrahospitalière

Stéphane Zuily<sup>a</sup>, Patrick Jourdain<sup>b,\*</sup>, Daniel Decup<sup>c</sup>,  
Nelly Agrinier<sup>d,e</sup>, Jean Loiret<sup>c</sup>, Serge Groshens<sup>c</sup>,  
François Funck<sup>b</sup>, Michel Bellorini<sup>b</sup>, Yves Juillière<sup>d,e</sup>,  
François Alla<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>b</sup> Heart Failure Department, Pontoise Hospital, centre hospitalier René Dubos, 6, avenue de l'Île-de-France, 95301 Pontoise, France

<sup>c</sup> Department of Medicoeconomic Analysis, Pontoise Hospital, centre hospitalier René Dubos, Pontoise, France

<sup>d</sup> Department of Clinical Epidemiology and Evaluation, Nancy University Hospital, Nancy, France

<sup>e</sup> Nancy-Université, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Nancy, France

Received 21 June 2009; received in revised form 24 November 2009; accepted 18 December 2009

Available online 26 February 2010

### KEYWORDS

Heart failure;  
Left ventricular  
dysfunction;  
Disease management;  
Hospital outpatient  
clinics;  
Prognosis

### Summary

**Background.** — Heart failure is the leading cause of hospital admissions and an economic burden. In accordance with European guidelines, a dedicated heart failure unit was created in René Dubos Hospital (Pontoise, France) in 2002.

**Aim.** — To evaluate the impact of an in-hospital heart failure management unit on heart failure prognosis.

**Methods.** — We conducted a descriptive study of all-cause in-hospital mortality and heart failure related readmission rates in the year after the first admission for heart failure, from January 1997 to December 2007. The Chi<sup>2</sup> test, a trend test and linear regression were performed.

**Results.** — There were no significant differences in patient characteristics (age, sex, diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction < 45%) other than renal insufficiency, in patients admitted for heart failure from 1997 to 2007. After the creation of the heart failure unit, we observed a significant decrease in heart failure related readmission rate from 21.7% in 2002

\* Corresponding author. Fax: +33 1 30 75 44 28.

E-mail address: [patrick.jourdain@ch-pontoise.fr](mailto:patrick.jourdain@ch-pontoise.fr) (P. Jourdain).

**MOTS CLÉS**

Insuffisance cardiaque ;  
 Insuffisance ventriculaire gauche ;  
 Education thérapeutique ;  
 Hospitalisation de jour ;  
 Pronostic

to 15.6% in 2007 ( $p < 0.0001$ ), whereas there was no difference in this rate before the creation of the unit (34.3% in 1997 and in 2001;  $p = 0.90$ ). All-cause in-hospital mortality rate decreased from 9.3% in 1997 to 5.1% in 2007 ( $p < 0.0001$ ) and showed a tendency to decrease after the creation of the heart failure unit ( $p = 0.06$ ).

Conclusion. — Heart failure related readmission rates in new patients in the year after the first admission for heart failure reduced dramatically after the creation of the heart failure unit. All-cause in-hospital mortality in heart failure patients decreased over the 10-year study period. © 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Résumé**

Introduction. — L'insuffisance cardiaque (IC) est une des causes majeures d'hospitalisation et représente un fardeau économique important. En accord avec les recommandations européennes, une unité thérapeutique d'insuffisance cardiaque (UTIC) a été créée en 2002 à l'hôpital René Dubos (Pontoise, France).

Objectif. — Évaluer l'impact de la création d'une UTIC sur le pronostic des patients hospitalisés pour IC.

Méthodes. — Nous avons réalisé une étude descriptive du taux de mortalité intrahospitalière toutes causes confondues chez les patients hospitalisés pour IC ainsi que du taux de réhospitalisation pour IC dans l'année suivant la première hospitalisation pour IC, de janvier 1997 à décembre 2007. Le test du Chi<sup>2</sup>, le test de tendance et une régression linéaire ont été utilisés. Résultats. — Entre 1997 et 2007, les caractéristiques des patients hospitalisés pour IC n'étaient pas significativement différentes (âge, sexe, diabète, FEVG < 45%), exception faite de l'insuffisance rénale. Après la création de l'UTIC en 2002, nous avons observé une diminution significative du taux de réhospitalisations pour IC de 21,7% en 2002 à 15,6% en 2007 ( $p < 0,0001$ ) alors que ce taux ne différait pas avant la création de l'UTIC (34,3% en 1997 et 2001;  $p = 0,90$ ). Le taux de mortalité intrahospitalière toutes causes confondues a diminué en passant de 9,3% en 1997 à 5,1% en 2007 ( $p < 0,0001$ ) avec une tendance à la diminution suite à la création de l'UTIC ( $p = 0,06$ ).

Conclusion. — Le taux de réhospitalisations pour IC dans l'année suivant la première hospitalisation pour IC a diminué significativement après la création de l'UTIC. La mortalité intrahospitalière toutes causes confondues chez les patients insuffisants cardiaques a diminué significativement durant ces dix dernières années.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Abbreviations**

BNP	B-type natriuretic peptide
CI	confidence interval
ESC	European Society of Cardiology
HF	heart failure
LVEF	left ventricular ejection fraction
RCT	randomized controlled trials

**Background**

In many industrialized countries, HF is the leading cause of hospitalization for patients over 65 years of age [1] and about 40% of patients are readmitted in the year after their first admission for HF [2]. The overall prognosis for systolic HF is poor and the 1-year survival rate for severe HF is lower than that for most cancers [3]. HF also presents a huge economic burden [4]. In developed countries, mainly because of readmissions, HF accounts for up to 1–2% of total health costs [5] and this is expected to continue to increase in the future [4,6]. Studies from different settings

have shown that non-compliance with medication, diet or symptom monitoring causes the majority of readmissions due to HF [7].

Over the past decade, we have seen an explosion of new treatment options for patients with HF, with a documented benefit for clinical outcome. As described recently in the updated guidelines from the ESC [8], management of chronic HF is a complex issue and an organized system of specialist HF care should be established to improve the outcome of patients with HF.

Since the introduction of the first HF programme in Europe [9,10], different models have been developed in several European countries, organized and delivered according to local and national healthcare needs. Several RCTs have compared these kinds of programmes for HF with usual care [11–13], and meta-analyses [14–17] have confirmed that they reduce mortality and hospital readmissions and indicate strong potential improvements in quality of life and cost savings [18,19].

Unfortunately, only a few European countries have a large number of organized structures for HF care and follow-up [20]: of the 33 RCTs included in the last meta-analysis [17], only five involved multidisciplinary and

in-hospital approaches. All other RCTs involved nurse-led or pharmacist-led education or after-discharge management. This emphasizes the importance of creating an in-hospital HF management programme, in terms of efficacy for patients.

In order to guide and stimulate the further development of HF management programmes in France, the aim of this study was to evaluate the impact of an in-hospital HF unit (that included an in-patient hospitalization unit, an outpatient unit and an education structure) on all-cause in-hospital mortality rates and HF-related readmission rates in the year after the first admission for HF.

## Methods

### Data sources

Each patient admitted to René Dubos Hospital (Pontoise, France) from January 1997 to December 2007 was recorded. Furthermore, as part of standard procedure, information from patient case records was used, at the time of hospital discharge, to code diagnoses according to the 10th Revision of the World Health Organization International Classification of Diseases [21]. A single cardiologist coded the diagnoses to enable each individual's hospitalization record since 1997 to be analysed with a high degree of accuracy. This cardiologist reviewed all charts and certified the diagnosis. The present analysis was planned retrospectively to find differences in HF-related readmission rates and all-cause in-hospital mortality rates after the initiation of the HF management unit.

### Patients

All patients were scheduled for a full clinical examination and control of medication and comorbidity. In all patients, the New York Heart Association class was estimated. Blood chemistry was analysed by standard methods and BNP was measured during outpatient hospitalization (scheduled within 1 month of the index hospitalization) by an in vitro immunoassay using a triage R meter (Biosite® Inc., San Diego, CA, USA). Transthoracic echocardiography was performed during the index hospitalization using a Philips/Hewlett-Packard Sonos 5500® echocardiography system (Philips®, Amsterdam, Netherlands). LVEF was calculated according to the recommendations of the ESC [8].

According to the recommendations [8,22], all patients with HF class II–IV (New York Heart Association) and left ventricular dysfunction assessed by transthoracic echocardiography after medical stabilization were eligible for inclusion.

HF main diagnosis was assessed from information in the hospital records at discharge. Recorded admissions from January 1997 to December 2007 were screened to identify and select only those patients with a first admission caused primarily by the following (International Classification of Diseases): HF (I50), congestive HF (I50.0), left ventricular dysfunction (I50.1), cardiogenic shock (R57.0). We then excluded all patients who had a previous hospital admission for HF according to their medical records and after a reliable anamnesis.

### HF management unit

An HF management unit was created in January 2002 in René Dubos Hospital (Pontoise, France). Each patient with a new diagnosis of HF was included directly in the HF management programme at discharge.

An outpatient hospitalization was scheduled within 1 month of the first hospital discharge. The multidisciplinary programme involved cardiologists, nurses, dieticians and physiotherapists, and included patient education, drug titration, diagnostic testing, telephone consultation, physical examination and diagnostic tests. Patient education included a combination of verbal and written information. Intensive pharmacological treatment was based on evidence-based guidelines current at the time of study [22]. Drug titration was mainly protocol-led and included diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme-inhibitors, angiotensin II receptor blockers and aldosterone receptor antagonists. Diagnostic tests were routine laboratory tests (creatinine, potassium), BNP concentration, electrocardiogram and 6-minute walk test. All patients underwent a complete transthoracic echocardiography assessment in the left lateral position. Parasternal long and short axis, and apical two- and four-chamber views were recorded. Colour flow and Doppler measurements were undertaken for assessment of valves.

Left ventricular systolic dysfunction was measured by the Simpson method. Left ventricular diastolic dysfunction was assessed according to evidence-based guidelines current at the time of study (presence of normal or only mildly abnormal left ventricular systolic function; evidence of abnormal left ventricular relaxation, filling, diastolic distensibility or diastolic stiffness) [23].

HF was diagnosed using the ESC [8,22] criteria, i.e. symptoms of HF, objective evidence of left ventricular dysfunction and/or response to treatment directed towards HF.

A follow-up plan was devised for each patient, aiming for monthly visits alternating between the general practitioner and HF unit, although the patients were free to see their general practitioner whenever they wished. Subsequently, group education sessions were planned for within 6 weeks of hospital discharge. These sessions were run by a cardiologist and the study nurse. The study team at the HF unit was available for consultation during normal working hours and received calls from both patients and their general practitioners. At times of worsening symptoms, patients were advised to see their general practitioner in the first instance.

### Endpoints

The primary endpoint was the HF-related readmission rate. Although there is no unanimous agreement on the endpoints to be used for HF trials, we consider readmission rate to be clinically relevant, related directly to the primary goal of the trial. The secondary endpoint was the all-cause in-hospital mortality rate of patients admitted for HF. Finally, average length of hospital stay was recorded from 1997 to 2007.

### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and categorical data as numbers and percentages.

Table 1 Baseline characteristics of the study patients.

Year	1997 (n = 198)	1998 (n = 179)	1999 (n = 221)	2000 (n = 265)	2001 (n = 286)	2002 (n = 314)	2003 (n = 338)	2004 (n = 352)	2005 (n = 377)	2006 (n = 350)	2007 (n = 320)
Age (years)	74 ± 12.7	73.8 ± 14	73 ± 11.8	73.7 ± 13.7	71.7 ± 13.9	70.2 ± 16.4	70.5 ± 14.8	68.5 ± 15.7	72 ± 14.3	72.1 ± 13.3	72.7 ± 12.8
Women = modification	109 (55)	93 (52)	113 (51)	134 (51)	139 (49)	156 (50)	180 (53)	186 (53)	196 (52)	175 (50)	163 (51)
LVEF < 45 %	105 (53)	93 (52)	117 (53)	143 (54)	157 (55)	166 (53)	176 (52)	176 (50)	215 (57)	192 (55)	179 (56)
Renal insufficiency	35 (18)	29 (16)	33 (15)	36 (14)	43 (15)	31 (10)	48 (14)	46 (13)	62 (16)	60 (17)	70 (22)
Diabetes mellitus	37 (19)	32 (18)	40 (18)	48 (18)	53 (18)	57 (18)	68 (20)	77 (22)	82 (22)	78 (22)	74 (23)

Data are mean ± standard deviation or number (%).  
LVEF: left ventricular ejection fraction.

Our main outcome was HF-related readmission rate. The HF-related readmission rate was measured as number of new patients readmitted for HF within the year after the first admission for HF, over the total of new patients admitted for HF in the same year. Our secondary outcome was all-cause in-hospital mortality rate, which was measured as the number of patients who died during hospitalization for HF, over the total number of patients admitted for HF. We also measured the length of hospital stay during the 10-year follow-up.

Comorbidity rates were compared using the Chi<sup>2</sup> test. HF-related readmission rate and all-cause in-hospital mortality rate were compared using the two-sided Cochran-Armitage test for trend. The mean age and length of hospital stay were compared using linear regression. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS 9.1 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Sample characteristics

From January 1997 to December 2007, the total number of new patients admitted for HF was 3200 (range per year: 179–377 patients). The population consisted of 1556 men (48.6%), with a mean age per year ranging from  $68.5 \pm 15.7$  years to  $74 \pm 12.7$  years; 53.7% of patients presented with systolic HF (LVEF < 45%), 15.4% had renal insufficiency and 20.2% had diabetes mellitus. Concerning these characteristics, no significant differences were found from 1997 to 2007, except for renal insufficiency: there was a significant increase after the creation of HF unit, from 10% ( $n = 31$ ) in 2002 to 22% ( $n = 70$ ) in 2007 ( $p = 0.001$ ) (Table 1). Overall, 58% of patients had arterial hypertension and 62% had coronary artery disease.

Regarding treatments, after index hospitalization, 82% of patients received renin-angiotensin system blockers and 52% of patients received beta-blockers. After outpatient hospitalization, 92% of patients received beta-blockers.

BNP concentration measured during outpatient hospitalization scheduled within 1 month after index hospitalization was  $258 \pm 290$  pg/mL.

### HF-related readmission rate

Before the creation of HF unit (1997 to 2001), the HF-related readmission rate ranged from 32.1% to 36.2%, with no significant difference ( $p = 0.90$ ). After the creation of the HF management unit, starting from 2002, we observed an overall decrease in the HF-related readmission rate, ranging from 21.7% in 2002 to 15.6% in 2007 ( $p < 0.0001$ ). Overall, we observed a dramatic decrease in the HF-related readmission rate from 1997 to 2007, with a highly significant difference ( $p < 0.0001$ ) (Table 2, Fig. 1).

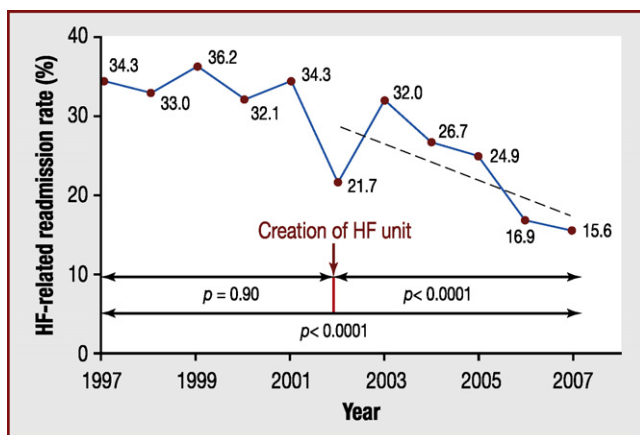
### All-cause in-hospital mortality rate

The all-cause in-hospital mortality rate for patients hospitalized for HF appeared to decrease significantly during the 10-year follow-up ( $p < 0.0001$ ). Mortality rate did not differ before the creation of HF unit (from 1997 to 2001;  $p = 0.638$ ),

**Table 2** Heart failure-related readmission rate in the year after initial discharge from the hospital.

Year	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Number of new patients admitted/year	198	179	221	265	286	314	338	352	377	350	320
Number of new patients readmitted for HF in the year after the first admission for HF	68	59	80	85	98	68	108	94	94	59	50
HF-related rate of readmission of new patients in the year after the first admission for HF	34.3	33.0	36.2	32.1	34.3	21.7	32.0	26.7	24.9	16.9	15.6

HF: heart failure.

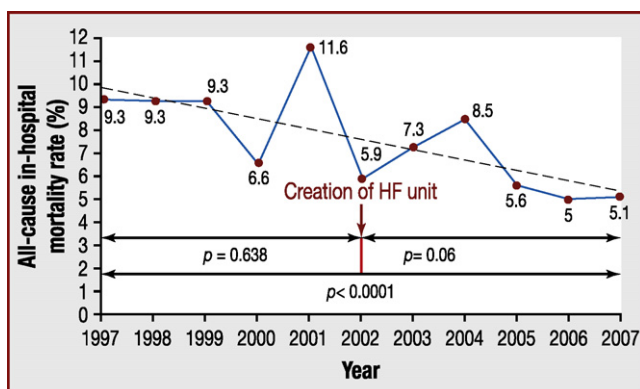


**Figure 1.** After the creation of the heart failure unit, a dramatic decrease in the heart failure-related readmission rate in the year after initial discharge from hospital was observed. 2002–2007 linear trend.

but decreased after the creation of the HF unit, without reaching statistical significance (from 2002 to 2007;  $p = 0.06$ ) (Fig. 2)

### Average length of hospital stay

The average length of hospital stay decreased during the 10-year follow-up ( $p = 0.027$ –0.3 days per year).



**Figure 2.** All-cause in-hospital mortality rate for patients hospitalized for heart failure decreased significantly during the 10-year follow-up. 1997–2007 linear trend.

## Discussion

In this study, after the creation of HF management unit, we observed a significant decrease in the HF-related readmission rate from 2002 to 2007, whereas there was no difference in rates before the creation of the HF management unit, i.e. from 1997 to 2002. The all-cause in-hospital mortality rate for patients hospitalized for HF decreased significantly during the 10-year follow-up and we observed a trend towards a decrease after the creation of the HF unit, from 2002 to 2007, but without statistical significance. Finally, we noticed that the average length of hospital stay decreased during the 10-year follow-up.

The increase in the HF-related readmission rate, in particular in 2003, can be explained on the one hand by the heat wave that occurred in August 2003 in our country, which led to many hospital admissions and deaths related not only to HF [24], and on the other hand, by the absence of the cardiologist involved in the HF unit due to health problems. A large drop in readmission rate immediately after the creation of the programme can be explained by the motivation of the staff.

Concerning renal insufficiency, we suppose that the increase since the creation of the HF unit can be explained by treatment: when used in optimal doses to treat patients with HF, renin-angiotensin system blockers improve clinical outcomes but can cause renal impairment [25]. Concerning all other comorbidities, because no significant differences were found from 1997 to 2007, we suppose that HF-related readmission rate evolution was not related to these comorbidities.

Several models of follow-up care for HF patients exist in Europe but a few European countries have a large number of organized programmes for HF [20]. For example, in Sweden, the concept of HF nurses working in an outpatient clinic first occurred in the literature in 1983. Since then, many HF clinics have been created and evaluated by RCTs. In France, the lack of HF clinics and such RCTs led us to conduct only observational studies.

In Medicare-managed care plans, there is widespread use of HF disease management. However, the programmes focus primarily on patient self-management rather than on engaging physicians in medication management and compliance with guidelines. Mehrotra et al. [26] raised the concern that these programmes will not be able to achieve the quality improvement and cost savings demonstrated previously in clinical trials of HF disease management.

Despite these differences, our results are quite similar to the results of international studies. In a recent trial, Doughty et al. [27] concluded that the main effect of integrated HF management was attributable to the prevention of multiple admissions and associated reduction in bed days. They showed a decrease in hospital admission rate in the intervention group involved in HF management compared with usual care for patients with HF. The main effect of HF management intervention was attributable to the prevention of multiple all-cause readmissions. In a recent meta-analysis, Roccaforte et al. [17] aimed to re-evaluate the evidence supporting the effectiveness of an HF management programme in improving relevant clinical outcomes — mortality first — in a much larger sample of studies and patient populations. Eight trials showed a statistically significant reduction in the HF-related hospitalization rate in the interventional group compared with usual care; none demonstrated an increase. The combined odds ratio (Yusuf-Peto method) was 0.58 (CI 0.50–0.67), but with a statistically significant test for heterogeneity, without identifying any study as the likely source of heterogeneity. The combined relative risk was 0.69 (CI 0.63–0.77, no heterogeneity) and the random effect odds ratio was 0.56 (CI 0.42–0.71, with some degree of heterogeneity). This meta-analysis confirmed, extended and updated findings published previously by McAlister et al. [16].

Our results can also be compared with those observed in France. Firstly, based on the French database, HF-related admission rates increased from 1997 (242.6/100,000 residents) to 2005 (290.3/100,000 residents) [28]. Our results are in agreement and showed that the HF-related admission rate per year increased from 1997 ( $n = 198$ ) to 2007 ( $n = 320$ ). In parallel, the HF-related readmission rate decreased after 2002, in part due to HF unit hospitalization and disease management. Secondly, HF-related mortality decreased significantly from 1990 to 2005 (–34%) and from 2000 to 2005 (–13%) [28]. Our results are similar because the all-cause in-hospital mortality rates for patients hospitalized for HF decreased significantly during the 1997–2007 period.

Multidisciplinary care of HF remains cost-effective and cost-beneficial when combined with optimal medical care. The significant clinical and cost benefits suggest that this intensive approach to multidisciplinary care and medical management should become the standard of care for HF [29]. Our results suggest that the average length of hospital stay decreased during the 10-year follow-up. Although our study is not designed for economic evaluation, we can suppose that, because of the reduction in hospital readmissions, the overall cost of care will have decreased after the creation of the HF unit.

Every clinic needs to undergo regular evaluation. The present study supposed that the readmission rate could be used to evaluate the efficiency of the work of the HF unit. This instrument could be validated in order to improve the HF unit's evaluation. It is of great importance to continue to evaluate the clinics from a health-economic perspective and for patient satisfaction, quality of life and compliance with valid and reliable instruments. Actually, ESC guidelines [8] recommend that an organized system of specialist HF care should be established to improve outcomes of HF patients. Unfortunately, only a few European countries have a large

number of organized programmes for HF care and follow-up [20].

## Strength and limitations

As in any observational study, there are a number of limitations that require comment. We finally chose readmission rate as our primary endpoint. In spite of some limitations, we estimate that readmission rate was clinically relevant, related directly to the primary goal of the trial. Zanolla et al. [30] demonstrated that the event of hospitalization apparently represents an objective, "hard" endpoint; patients with HF also have an impaired quality of life and increased morbidity requiring frequent hospitalizations. Among the European programmes that evaluated care, frequency of readmission was the outcome monitored most frequently, followed by patient satisfaction and quality of life [20].

Moreover, we have to be aware of the limitations inherent in data collected by ICD codes, which we have to rely on to identify the study sample. It is, however, very difficult to ensure that all the factors were taken into account, particularly the grade of HF, the type and severity of ventricular dysfunction, the comorbidities and the number and type of drugs with their possible interactions and side-effects that can influence the rate of adverse events.

Furthermore, even if only in-hospital data were collected and the number of deaths that occurred outside hospital was unknown, this might not have consequences for the HF-related readmission rate and cannot be a competing risk for readmission.

Finally, we conducted an observational study and not a randomized prospective study in order to assess the decrease in HF-related readmission rates and all-cause in-hospital mortality rates. This was an observational study and data were collected retrospectively; as such, it has significant limitations (no randomized and controlled groups, lack of comparability between patients through the years). However, our results are similar to data available in and outside France.

Despite these limitations, we have highlighted the potential benefit of specialist care in optimizing the management of newly diagnosed HF patients.

## Conclusion

Since the HF intensive integrated management was developed at René Dubos Hospital (Pontoise, France), HF-related readmission rates in new patients within the year after the first admission for HF decreased dramatically. Furthermore, mortality in HF patients was confirmed to have decreased during the 10-year study period, thereby confirming the impact of HF care management on HF prognosis. Because of the limitations, further prospective studies will be necessary to confirm these findings and to study the cost implications of this strategy.

In the future, evaluation methods such as certification of special competency may be required to ensure that providers have appropriate training and clinical experience to treat this very important disease process. This kind of evaluation, based on an endpoint like readmission rate, may help the HF management unit to justify their programme.

## Conflict of interest

None.

## References

- [1] Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008;155:200–7.
- [2] Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99–104.
- [3] Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* 2003;3:87–94.
- [4] Fang J, Mensah GA, Croft JB, et al. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:428–34.
- [5] Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:283–91.
- [6] Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208–25.
- [7] Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437–41.
- [8] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
- [9] Jaarsma T, Tan B, Bos RJ, et al. Heart failure clinics in the Netherlands in 2003. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004;3:271–4.
- [10] Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, et al. Nurse-led heart failure clinics in Sweden. *Eur J Heart Fail* 2001;3:139–44.
- [11] Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, et al. Long-term health-care and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation* 2004;110:3518–26.
- [12] Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, et al. Randomized, controlled evaluation of short- and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network: the SPAN-CHF trial. *Circulation* 2004;110:1450–5.
- [13] Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:83–9.
- [14] Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, et al. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;25:1570–95.
- [15] Gwady-Sridhar FH, Flintoft V, Lee DS, et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing readmission rates and mortality rates in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:2315–20.
- [16] McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001;110:378–84.
- [17] Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, et al. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1133–44.
- [18] Chan DC, Heidenreich PA, Weinstein MC, et al. Heart failure disease management programs: a cost-effectiveness analysis. *Am Heart J* 2008;155:332–8.
- [19] Hebert PL, Sisk JE, Wang JJ, et al. Cost-effectiveness of nurse-led disease management for heart failure in an ethnically diverse urban community. *Ann Intern Med* 2008;149:540–8.
- [20] Jaarsma T, Stromberg A, De Geest S, et al. Heart failure management programmes in Europe. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006;5:197–205.
- [21] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision (ICD-10), version for 2007. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
- [22] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
- [23] European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003.
- [24] Fouillet A, Rey G, Laurent F, et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:16–24.
- [25] Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1959–66.
- [26] Mehrotra A, McNeil BJ, Landon BE. Congestive heart failure disease management in Medicare-managed care. *Am Heart J* 2007;154:1153–9.
- [27] Doughty RN, Wright SP, Pearl A, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management: The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J* 2002;23:139–46.
- [28] L'état de santé de la population en France. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique. Rapport 2008. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. <http://www.sante.gouv.fr/drees/santepop2008/santepop2008.htm>.
- [29] Ledwidge M, Barry M, Cahill J, et al. Is multidisciplinary care of heart failure cost-beneficial when combined with optimal medical care? *Eur J Heart Fail* 2003;5:381–9.
- [30] Zanolta L, Zardini P. Selection of endpoints for heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2003;5:717–23.



## **Title**

**Effectiveness of a multidimensional home nurse led heart failure disease management programme – A French nationwide time-series comparison.**

## **Authors**

Nelly AGRINIER<sup>1,2,3,4</sup>, Christelle ALTIERI<sup>4,5</sup>, François ALLA<sup>1,2,3,4</sup>, Nicolas JAY<sup>1,4</sup>, Daniela DOBRE<sup>4,6</sup>, Nathalie THILLY<sup>1,2,3,4</sup>, Faiez ZANNAD<sup>4,5,6</sup>

## **The institution(s) where work was done**

CHU Nancy, F-54 000, France

## **Affiliations**

<sup>1</sup> INSERM, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54 000, France

<sup>2</sup> CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, F-54 000, France

<sup>3</sup> Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Apemac, EA 4360, Nancy, F-54 000, France

<sup>4</sup> This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

<sup>5</sup> ICALOR, CHU Nancy, Nancy, F-54 000, France

<sup>6</sup> INSERM, CIC9501, Hypertension and Heart Failure Unit, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre les Nancy, France

## **Corresponding author: Faiez Zannad**

INSERM, CIC9501, Hypertension and Heart Failure Unit, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy, Université de Lorraine, 54500 Vandœuvre les Nancy, France. Phone: +33 383 857 322; Fax: +33 383 857 324; Email: [f.zannad@chu-nancy.fr](mailto:f.zannad@chu-nancy.fr)

**Grant support:** None

**Conflict of interest:** None

**Key words:** Heart failure, Disease Management, home-monitoring, cost

**Word count:** Abstract: 250, Manuscript: 3377

## **Abstract**

**Background:** The purpose of this study was to assess the effectiveness of a disease management programme (DMP) in heart failure (HF) on the incidence of HF hospitalisations and related costs in a real-world population-based setting.

**Methods:** Insuffisance Cardiaque en Lorraine (ICALOR), a DMP for HF was established in 2006 in the French region of Lorraine. Patients were enrolled after an index HF hospitalisation. They received educational and home-visit monitoring programmes by HF-trained nurses. General physicians received automatic alerts about patients' significant clinical or biological changes. We used the ICALOR and the national hospitalisation databases to conduct a comparison of time-series trends in HF hospitalisations in France. The economic impact was obtained using the national scale of costs in France.

**Results:** The median age of the 1222 patient recruited before 2010 was 76 years, and 65% were male. Upon enrolment, patients essentially presented with NYHA class II (n=537, 48%) or class III (n=359, 32%) symptoms. One-year mortality rate was 20.3%. The implementation of the ICALOR programme was associated with a reduction in HF hospitalisations in Lorraine estimated by an absolute difference between the number of hospitalisations observed in the Lorraine region and that expected had it been similar to that observed in the whole country of -7.19% in 2010. The estimated annual hospital cost saved by ICALOR was €1,833,578 in 2010.

**Conclusion:** Coordinated DMP of HF might improve outcome cost-effectively when implemented in a real-world population setting, and was associated in Lorraine with a substantial modification of the trend of HF hospitalisations.

## Introduction

Age-standardised mortality rates due to heart failure (HF) have declined by 40% in European countries over the past two decades [13]. However, HF still represents the primary cause of hospitalisation for patients over the age of 65 in Europe, and the death rate following discharge from a HF hospitalisation is as high as 25 % in the first year [18]. The cost of HF is estimated to account for 1% to 2% of total healthcare expenditures, and it is largely driven by hospitalisation [27]. Therefore, preventing HF hospitalisations is a major health care objective. Dedicated multidimensional disease management programmes (DMP) across diverse health care systems are associated with lower hospitalisations and prolonged survival [9,28,31]. Therefore, DMPs are strongly recommended in heart failure guidelines based on the highest level of evidence [10,17]. Most studies evaluating the effectiveness of DMPs [4,6,8,9,11,16,23,25,31] were prospective, randomised, controlled studies that enrolled patients in select settings. Whether DMPs are effective in “real-world” population-based settings (i.e., unselected patients, enrolled in general health care centres, receiving a non-standardized and flexible health care delivery) is unknown.

The *Insuffisance CARdique en LORraine* (ICALOR) programme is a multidimensional DMP established in 2006. Its goal is to prolong survival and reduce the rate of hospital readmissions in HF patients living in the French administrative region of Lorraine, an area of over 2 million inhabitants. The objective of this study was to assess the effectiveness and budget impact of this holistic, multidimensional, HF specific, “real world” DMP.

## **Methods**

### ***Study design***

A prospective, observational, cohort study of the patients enrolled in ICALOR from 2006 to 2010 with complete follow-up was used to describe the features and implementation of the DMP.

A national comprehensive database was used to compare the heart failure hospitalization rate among patients of the Lorraine region to those throughout France from 1999 to 2010, in order to assess the impact of the DMP at a population level.

The study was reviewed and approved by the local institutional review board prior to patient enrolment. The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. All patients provided voluntary, written, informed consent for participation and for the analysis of their personal information. The computerization of the data and their use was authorized by the national computer personal data privacy authority, CNIL (*Commission nationale de l'informatique et des libertés*).

### ***Patient population***

In 2006, a team of cardiologists, general practitioners, nurses, physiotherapists, and dieticians implemented the ICALOR DMP ([www.icalor.fr](http://www.icalor.fr)).

All patients enrolled in ICALOR from 2006 to January 1<sup>st</sup>, 2010, with complete follow-up data as of December 31<sup>st</sup>, 2010 were included in this analysis.

Patients were eligible for enrollment in ICALOR upon discharge from a hospitalisation for worsening HF. The recruiting centres were all main public and private hospitals and cardiology practices in the Lorraine region, an administrative region of northeast France with an estimated population of 2,339,000 according to the 2006 census.

### *Setting: the ICALOR programme*

After providing written informed consent, all consecutively enrolled patients received a structured educational programme [12] from a dedicated team of trained nurses. For each patient, the personal general practitioner (GP) set up an individual standardized medical electronic record that was quality controlled by dedicated nurses at the ICALOR coordinating centre. The individually developed ICALOR web-based medical electronic record was made accessible to all health professionals involved in the programme and care of each patient. Privacy and secure access to patient data were ensured by individual secure coded logins.

During the first year after enrolment, patients received home visits by HF trained nurses who continued patient and family education and delivered a structured monitoring programme aimed at maintaining or improving adherence to diet and medications and patient self-care. This nurse intervention also focused on detection of worsening HF, managing comorbidities, and opportunities to optimise treatment. The frequency of home-nurse visits was adapted to the patient's clinical severity as assessed at hospital discharge, and it was adjusted at each visit by the nurse according to the clinical status of the patient. At each home visit, nurses monitored blood pressure, heart rate, and weight, and updated patients' electronic files with routine laboratory results. General physicians and cardiologists received automatic alerts from the web-based electronic record system according to preset thresholds of variations in the following health indicators (Table 1): dyspnoea (NYHA class), weight gain or weight loss, heart rate, oedema, blood pressure as monitored by the home-nurse, and BNP or NT-proBNP, haemoglobin, potassium, sodium, and creatinine serum levels from biological assessments prescribed by the general physician as part of routine care. Changes in medications also prompted an alert. After the home nurse generated an alert, if no action was recorded on the web-based medical record by the physician who received the alert, the coordinating centre checked the validity of the alert and called the physician to determine the appropriate action. The home nurse called the GP, the cardiologist, or the hospital directly in addition to generating the alert via email if

the situation warranted immediate action based on the nurse's clinical judgment. The ICALOR coordinating staff provided a structured medical training programme to all home nurses and to volunteering GPs and cardiologists involved in the DMP. The single 3-hour training session was based on national and international guidelines. It was supplemented by an additional annual full-day meeting.

### ***Data collection and main outcomes***

Readily available clinical and echocardiographic data were collected from hospital records in the dedicated ICALOR web-based electronic medical record.

The total number of home nurse visits and the number and type of alerts generated by the system during follow-up were collected.

Vital status was collected as of December 31st, 2010 using the national death database. If the patient withdrew from ICALOR before December 31st, 2010, the date and the reason of withdrawal were collected and follow up was censored at the time of withdrawal.

Data from the national diagnostic related group (DRG) database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information-PMSI) was obtained from the Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation ([www.atih.sante.fr](http://www.atih.sante.fr)) and used to assess the impact of ICALOR on HF hospitalisations at a population level. The DRG is a system used to classify hospital stays into groups according to age, sex, procedures, discharge status, and diagnoses based on the international classification of diseases. The PMSI is a nationwide comprehensive database collecting information about all hospital stays in acute care in public and private hospitals. HF hospitalisation was defined by the ICD-10 code I50 as the primary diagnosis. All discharge summaries between January 1st, 1999, and December 31st, 2010 concerning residents of France were examined retrospectively.

To assess the economic impact of ICALOR implementation, we used the unit full cost of HF hospitalisation obtained from the Echelle Nationale des Coûts (ENC) 2008 survey developed by French authorities as a basis for DRG fees estimation ([www.atih.sante.fr](http://www.atih.sante.fr)). This unit cost was €4,511.

### *Statistical analyses*

Baseline characteristics and clinical outcomes were summarized using the data collected from the ICALOR web-based electronic medical record. Categorical variables are reported as numbers and percentages, and continuous variables are reported as as medians and interquartile ranges (IR). The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rate and SAS® version 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) was the statistical software package used to conduct the statistical analyses. Finally, the costs related to ICALOR in 2010 were summarized.

The annual numbers of hospitalisations were plotted for the Lorraine region and compared to the rest of France by ‘normalizing’ the actual numbers in 1999 as the number 100. Time-series graphs were plotted for the Lorraine region and the rest of France, respectively. The trends from 1999 to 2010 were smoothed in each graph by locally weighted smoothing methods from the PROC LOESS in SAS 9.3 ©. The PMSI data were not subject to sampling error, and no statistical tests were performed.

The expected number of HF hospitalisations in the Lorraine region annually was based on the assumption that changes in hospitalisations after 1999 would be similar to that observed in other areas of France. The number of hospitalisations avoided in the Lorraine region after ICALOR implementation was the difference between this expected number and the number actually observed in the Lorraine region. The potential economic impact of the ICALOR programme was estimated by subtracting the total actual cost of operating ICALOR from the costs saved by the avoided

hospitalisations, which was calculated by multiplying the unit cost by the estimated number of hospitalisations avoided in the Lorraine region.



## Results

### Description of ICALOR implementation

The sample population in this study consisted of the 1223 patients recruited between January 1<sup>st</sup>, 2006 and January 1<sup>st</sup>, 2010 from the 19 centres participating in the DMP; 1222 of them had complete follow-up data as of December 31<sup>st</sup>, 2010 (Figure 1). The median length of follow-up for survival ascertainment, corresponding to the length of time patients participated in the program, was 552 days (IR 240-871 days), totalling 2043.5 patients-years of follow-up. Considering the total number of patients hospitalised for HF at least once in 2010 in Lorraine (N=5885) (PMSI data) and the number of patients still participating in ICALOR in 2010 (n=792), the ICALOR DMP coverage ratio, i.e. the number of patients included in ICALOR over the number of patients suffering from HF requiring a hospitalisation in the Lorraine Region, could be estimated at 13 %.

A total of 174 cardiologists, 1,059 general practitioners, 1,477 home nurses and 14 other health professionals were registered in the ICALOR programme. In 2010, a specific training programme was delivered to 1160 of these health professionals, on a voluntary basis. The patients enrolled in ICALOR received a structured health education programme delivered by trained health professionals (mainly nurses) across the various health centres participating in the programme. Baseline characteristics of the patients are reported in Table 2. A total of 800 (65%) patients were male. The median age at inclusion was 76.0, IR [66.0-81.0] years. The most frequently observed cardiovascular risk factors were hypertension (66%), diabetes mellitus (47%), and renal failure (36%). The most frequent underlying heart diseases were coronary heart disease (41%), dilated cardiomyopathy (22%), and hypertensive cardiomyopathy (16%). Most patients presented with NYHA class II (48%) or class III (32%) symptoms at enrollment, and the median left ventricular ejection fraction was 35% (IR [28-46] %). Heart failure medications and device therapy at discharge consisted of renin-angiotensin system inhibitors (76%), beta-blockers (58%), mineralocorticoid receptor antagonist (30%), diuretics (83%), and implantable cardiac defibrillator

(11%).

The visits provided by the nurses each year between 2006 and 2010 are described in Table 3. A total of 3,373 home visits were provided during the year 2010, which represented a median of 6 IR[4-10] home visits per patient during the year for the patients who received home visits during this year (n=449). From 2006 and 2010, the web-based medical record system generated 3,933 alerts transmitted via email to the GPs and cardiologists. For the 702 patients (57.5%) who had at least one alert during the follow-up, the type of alert, the number of alerts per patient, and the total number of alerts are detailed in Table 4.

A total of 376 deaths occurred during follow-up. One-year mortality was estimated at 20.3% (Figure 2).

### ***Impact of ICALOR on HF hospitalisations in the Lorraine region***

Over the 10 years preceding our observation period (1999-2010), a cumulated total number of 2,146,565 hospitalisations for HF were registered in France. In the Lorraine region, 85,267 HF hospitalisations were registered during this period, with an average of 7,106 HF hospitalisations per year. In the all other remaining regions of France, during the same period, a total of 2,061,298 HF hospitalisations were registered, with an average of 171,775 HF hospitalisations per year.

In these other regions of France, the annual number of HF hospitalisations increased almost linearly from 1999 to 2010 (Figure 3). In the Lorraine region, from 1999 to 2005 the trend was identical to the national one. However, in the period after the implementation of ICALOR, i.e. from 2006 to 2010 a slower rate was observed, followed by stabilisation, resulting in a lower number of HF hospitalisations than that observed during the same period at the national level.

The estimated number of avoided hospitalisations in the Lorraine region associated with the

implementation of ICALOR from 2006 to 2010 was 183 in year 2006 and 598 in year 2010. These numbers corresponded to a 7.19% reduction in the risk of HF hospitalisation in the Lorraine region in 2010 (Table 5).

### ***Economic impact of the ICALOR disease management programme***

The total extra cost of implementing the ICALOR programme, in addition to the cost of usual care, was €769,930 in year 2010. The cost structure is described in Table 6. Only these additional costs are accounted for in our economic impact model. The cost of usual care is assumed to be unchanged by the addition of implementing the ICALOR programme.

Based on a €4,511 unit cost of HF hospitalisation, the estimated 598 hospitalisations avoided in 2010 correspond to an estimated savings in hospital costs of €2,697,578 in the same year. Taking into account the total annual operating cost of the ICALOR programme (€769,930), the total net estimated savings associated with the programme was €1,927,648 in 2010.

**Discussion:**

The main finding of our study was that a population-based, subsidised HF DMP including coordinated home-nurse visits and a computerised monitoring system, implemented at a regional level, decreased substantially, persistently, and cost-effectively the number of HF hospitalisations and estimated costs. These findings provide translational evidence of effectiveness for DMPs in real world setting, and they extend the applicability of results beyond trials and meta-analyses that demonstrated beneficial effects under experimental conditions in selected patients and in specific health care systems.

The estimated coverage ratio of 13% (i.e., HF patients in Lorraine that received ICALOR management) is compatible with a possible population impact of ICALOR on the rate of HF hospitalisation. Our analysis of the DRG database (PMSI) showed that concomitant to the continuous and seemingly inexorable increase in the annual number of HF hospitalisations in France over the latest decade, the number of hospitalisations stabilized after 2006 in Lorraine, the period corresponding to the initiation of ICALOR in this region. In 2010, if the expected trend in HF hospitalisations for Lorraine was similar to the other regions of France, approximately 7% of the hospitalisations were avoided in connection with ICALOR. This result suggests that despite the substantial but limited 13% coverage of ICALOR throughout the Lorraine region, its implementation was associated with a positive impact on HF hospitalisations at a population level. There were many more clinical alerts, mainly because stemming from ICALOR per-protocol home-nurse visits, than biological alerts, because these were prompted only by assessments prescribed by the general physician as part of routine care. Notably, BNP and/or NTpro-BNP were only infrequently monitored. At the time of implementing ICALOR, there were still some uncertainties about the value of BNP-guided therapy in clinical practice. More frequent use of BNP monitoring might maximize the clinical benefit. Considering the number and type of alerts generated, it is likely that the DMP reduced hospitalizations partly by responding early to worsening symptoms. In

addition, the multidimensional interventions in the DMP comprised patient education, frequent nurse contact, improving adherence, and optimizing medical therapy. Consequently, the observed reduction in HF hospitalizations is also likely due to combination of those individual components of the DMP.

Heart failure management programmes, including home nurse visits, structured patient education, and optimization of medical treatment are effective strategies for HF management. Several systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled DMP trials with various designs and under diverse health care systems showed a decrease in hospitalisations, cost of treatments, and mortality, and/or an improvement in health-related quality of life [28]. However, HF DMP trials reported so far were conducted in various healthcare systems that differ from the French system. Thus, their results might not be generalizable to HF patients in the context of the French healthcare system. Patients enrolled in the ICALOR DMP were at high risk and had a high mortality rate, consistent with the mortality rates observed in patients discharged from a HF hospitalisation. Indeed, the one-year mortality rate of our patients was as high as 20.3%, consistent with the rates reported by observational studies, ranging from 16% [3] to 29% [7]. Thus, the sample of patients included in ICALOR seems representative of “real-world” post discharge HF patients, supporting the external validity (transferability) of such results.

From an evidence-based public health perspective, one should not rely exclusively on the internal validity of randomized controlled trials to develop effective health policies. Clinical effectiveness observational studies conducted across specific health care systems are instrumental to evaluate the generalizability of randomized trial results, particularly for complex DMPs, which are strongly context dependant [30].

One original aspect of our approach was the estimation of the likely “macroscopic” population effect of the ICALOR programme by using the comprehensive national hospital discharge database. This analysis was made possible because of the dedicated information system developed by

ICALOR and to the fairly substantial coverage (13%) of the ICALOR DMP in a large specific administrative region. ICALOR is the largest HF DMP in France, and it involved more than 1,200 physicians, 1,400 nurses and 1,600 patients across the region by the end of the year 2010. Based on our estimation of its effectiveness, the population impact of this programme should be of particular importance from a public health and policy-making perspective. Indeed, effectiveness is a critical element, depending both on the intervention's efficacy and the participation of the targeted population [14]. To date, evidence that DMPs reduce the consumption of health services remains poor [15]. In this context, our results showing the reduction of HF hospitalisations at a population-level provides evidence supporting the "real world" effectiveness of multidimensional home-nurse based HF DMP.

### ***Study limitations***

The observational nature of our study warrants caution when claiming causality. We based part of our analyses on medical-administrative data, which were prone to variation in validity for recording [24]. However, there is no reason for this variation to differ between the regions, and the relative comparison of the evolutions seemed robust. Incidentally, those data were systematically monitored through mandatory standardised audit [2] led at a national level by independent experts from the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie*, the French social security paying authority, in every hospital. Since 2002, when the data were first used to define DRG fees, the French law stated that errors in medical encoding may lead to financial drawbacks for hospitals, which can be reflected on physician income [1]. Furthermore, those medical-administrative data have been widely used in observational studies [19,20,22], and can be considered as reasonably reliable.

Finally, we restricted our economic assessment to hospital stays, and based our estimation on an average unit cost. Whether assessing other costs or actual costs affects the economic impact of ICALOR remains to be clarified. However, in the Lorraine region, it was estimated that hospital costs comprised 90 % of the total HF health care expenditures [5]. Consistent with what is seen in

western Europe, overall, in France, in 2004, hospital costs accounted for 60% of the total HF health care expenditure [29]. Therefore, any prevention of HF hospitalisation is most likely to result in a sizable cost savings. Moreover, our results are consistent with those reported across other health care systems [21,26]. Finally, we based our calculation of the risk reduction in hospitalisation rate on the assumption that the rate of hospitalisations in Lorraine would be similar to that in the rest of France. Some other factors, such as demographic factors or cardiovascular risk factors might affect the hospitalisation rates differently in Lorraine and in the rest of France. However, the early part of the curves in Figure 3 suggests that the annual progression of hospitalisation rates in Lorraine and in the rest of France before the implementation of ICALOR were similar.

Our results provide evidence that a HF specific DMP that is multidimensional, coordinated and is based on structured home nurse patient education and monitoring and computerized monitoring involving general practitioners in a closed feedback loop prevents HF hospitalisations and is cost effective in a real world, population-based setting. These data suggest that expanding implementation of a similar HF DMP to other regions should help mitigate the burden of HF hospitalisations across the country and in Europe.

## Reference List

1. Article. L6113-7. 26-2-2010. Code de la santé publique.
2. Circulaire DSS/DGOS/MCGR relative aux nouvelles dispositions réglementaires du contrôle de la tarification à l'activité des établissements de santé. 2011-395, 148-157. 20-10-2011. Code de la santé publique.
3. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296(18):2209-16.
4. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7600):942.
5. Fagnani F, Buteau L, Virion JM, Briancon S, Zannad F. [Management, cost and mortality of a cohort of patients with advanced heart failure (the EPICAL study)]. *Thérapie* 2001;56(1):5-10.
6. Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12(7):554-67.
7. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol* 2011;151(1):40-5.
8. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;25(18):1570-95.
9. Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005;91(7):899-906.
10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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):e391-e479.
11. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD007228.
12. Juilliere Y, Trochu JN, Jourdain P, et al. Creation of standardized tools for therapeutic education specifically dedicated to chronic heart failure patients: the French I-CARE project. *Int J Cardiol* 2006;113(3):355-63.
13. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail* 2012;14(3):234-9.
14. Lindholm L, Rosen M. What is the "golden standard" for assessing population-based



interventions?--problems of dilution bias. *J Epidemiol Community Health* 2000;54(8):617-22.

15. Mattke S, Seid M, Ma S. Evidence for the effect of disease management: is \$1 billion a year a good investment? *Am J Manag Care* 2007;13(12):670-6.
16. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):810-9.
17. 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.
18. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365(9474):1877-89.
19. Mitton N, Colonna M, Trombert B, et al. A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol* 2011;2011:418968.
20. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55(7):1953-62.
21. Patel H, Shafazand M, Ekman I, Hojgard S, Swedberg K, Schaufelberger M. Home care as an option in worsening chronic heart failure -- a pilot study to evaluate feasibility, quality adjusted life years and cost-effectiveness. *Eur J Heart Fail* 2008;10(7):675-81.
22. Pérel C, Chin F, Danchin N, Alla F, Juilliere Y, De Peretti C. [Rate of patients hospitalized for heart failure in 2008 and trends between 2002 and 2008, France] Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002-2008, France. *BEH* 2012;41:466-70.
23. Phillips CO, Singa RM, Rubin HR, Jaarsma T. Complexity of program and clinical outcomes of heart failure disease management incorporating specialist nurse-led heart failure clinics. A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2005;7(3):333-41.
24. Quach S, Blais C, Quan H. Administrative data have high variation in validity for recording heart failure. *Can J Cardiol* 2010;26(8):306-12.
25. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005;7(7):1133-44.
26. Stewart S, Carrington MJ, Marwick TH, et al. Impact of home versus clinic-based management of chronic heart failure: the WHICH? (Which Heart Failure Intervention Is Most Cost-Effective & Consumer Friendly in Reducing Hospital Care) multicenter, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1239-48.
27. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):361-71.

28. Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD002752.
29. Vallier N, Salanave B, Weill A. Les aspects économiques des affections de longue durée. *Actualité et dossier en santé publique* 2007;59:30-7.
30. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health* 2004;94(3):400-5.
31. Whellan DJ, Hasselblad V, Peterson E, O'Connor CM, Schulman KA. Metaanalysis and review of heart failure disease management randomized controlled clinical trials. *Am Heart J* 2005;149(4):722-9.

**Figures:**

Figure 1: Flow chart for the selection of the patients included in the evaluation of ICALOR

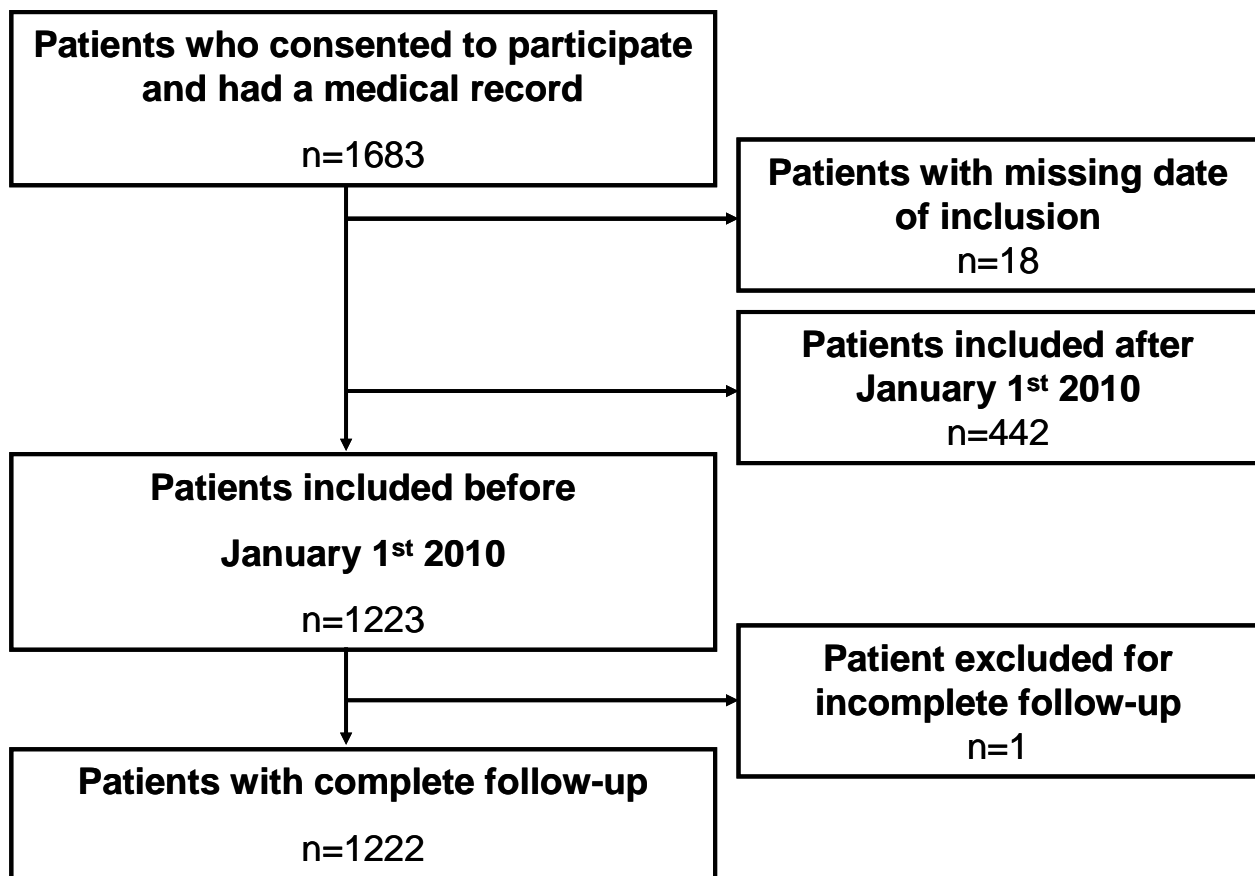
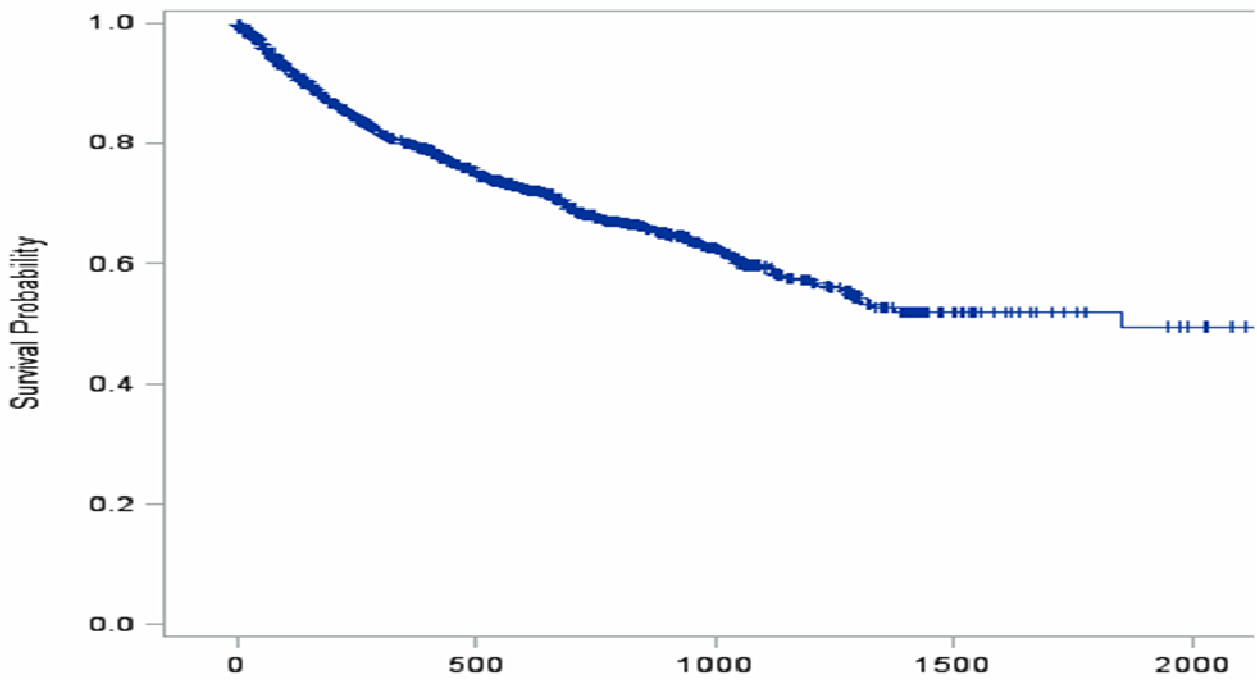
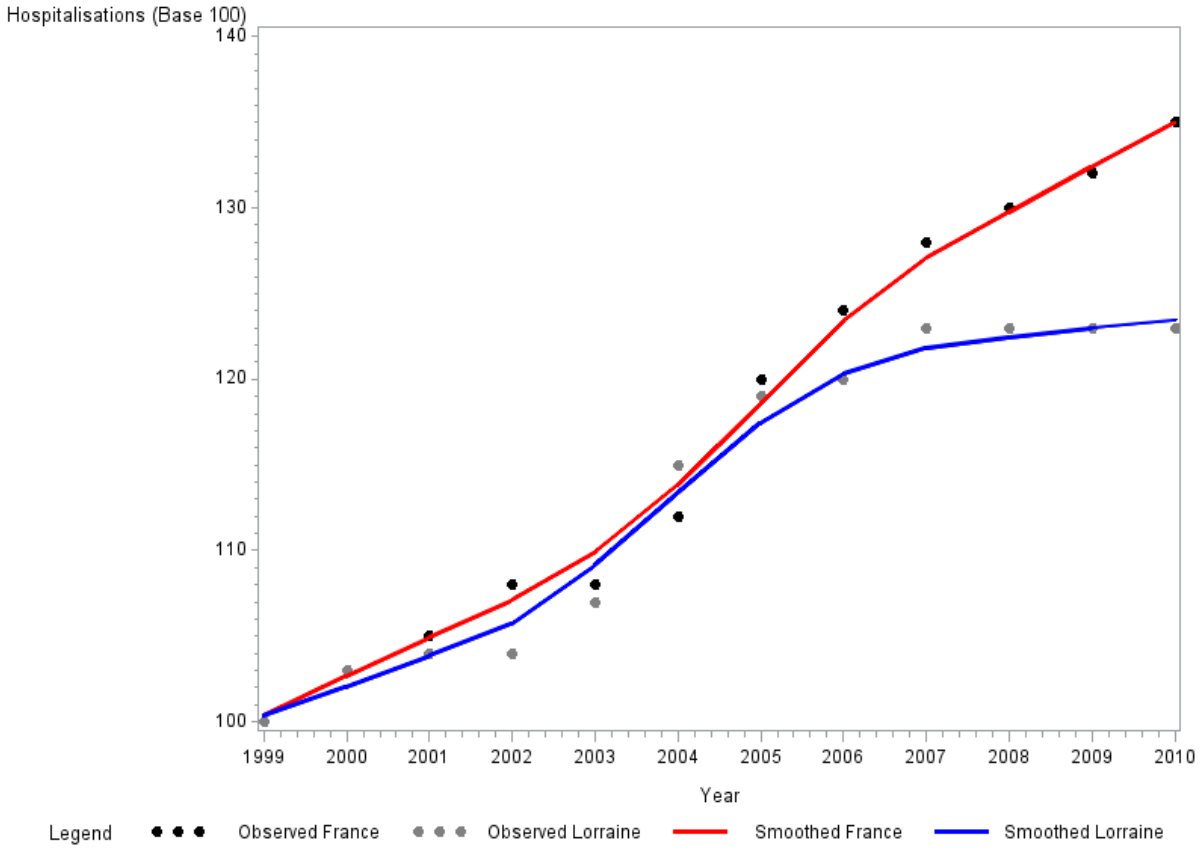


Figure 2: Mortality in ICALOR patients as of December 31<sup>st</sup> 2010



<b>Time (days)</b>	0	183	366	549	732	915	1098	1281	1464	1647
<b>At risk (n)</b>	1222	964	824	618	422	288	169	107	54	29
<b>Events (n)</b>	2	143	227	284	322	340	358	369	375	375
<b>Survival (%)</b>	99.8	87.5	79.7	73.5	68.1	64.7	59.8	55.3	51.9	51.9

Figure 3: Trend of heart failure hospitalisations between 1999 and 2010 in Lorraine vs. all other regions in France



**Tables:****Table 1:** Type and thresholds of health indicators prompting alerts

Health indicator prompting alert	High/Low threshold values
<b><i>Clinical alerts</i></b>	
Weight (Kg)	
As compared to the preceding visit weight	+2 / -2
As compared to the reference weight*	+3 / -3
Systolic blood pressure (mm Hg)	
Non diabetic patients	140 / 90
Patients with diabetes mellitus	130 / 90
Diastolic blood pressure (mm Hg)	
Non diabetic patients	90 / 60
Patients with diabetes mellitus	80 / 60
Heart rate (bpm)	110 / 50
<b><i>Laboratory alerts</i></b>	
Sodium serum level (mmol/L)	nt / 130
Potassium serum level (mmol/L)	5.5 / 3.5
BNP (USI)	500 or 100% increase** / nt
NT pro-BNP (USI)	5,000 or 100% increase** / nt
HbA1C serum level (%)	8 / nt
Creatinine serum level	20% increase** / nt

Notes: \* The reference weight was defined as the weight at the first visit, and was reset every 20 visits; nt no thresholds; \*\* as compared to the preceding assessment.

**Table 2:** Baseline characteristics of patients enrolled in ICALOR.

	N	% or median (Q1-Q3)
Male	800	65.5%
Female	422	34.5%
<b>Age at inclusion, years</b>	1220	76.0 (66.0- 81.0)
<b>Renal failure</b>	368	36.4 %
<b>Hypertension</b>	690	66.3%
<b>Peripheral arterial disease</b>	146	14.5
<b>Diabetes mellitus</b>	475	47.4
<b>Chronic obstructive pulmonary disease</b>	213	21.3
<b>Respiratory insufficiency</b>	154	15.4
<b>Current smoker</b>	171	17.0
<b>Alcohol abuse</b>	109	10.9
<b>Medical history, other</b>	232	23.0
<b>Underlying heart disease HF etiology</b>	183	
Missing		
Ischemic disease	428	41.2
Hypertension	169	16.3
Valvular disease	96	9.2
Dilated cardiomyopathy	229	22.0
Multiple causes	117	11.3
NYHA Missing	113	
NYHA I/II	680	61.3
NYHA III/IV	429	38.7
<b>LVEF %</b>	971	35.0 (28.0-46.0)
<b>Renin-angiotensin system inhibitors</b>	748	75.6
<b>Beta-blockers</b>	569	57.5
<b>Mineralocorticoid receptor antagonist</b>	300	30.3
<b>Diuretics</b>	825	83.4
<b>Implantable defibrillator</b>	72	10.5
<b>Cardiac Resynchronisation Therapy</b>	5	6.9

Notes: LVEF= Left ventricular ejection fraction

**Table 3:** Home visits provided by the nurses for the ICALOR patients

	2006	2007	2008	2009	2010
Total number of visits	464	3,891	5,603	5,638	3,373
Number of patients receiving visits	60	361	567	602	449
Number of visit per patient (Median[Q1-Q3])	8 [4-10]	11 [6-15]	10 [5-13]	9 [5-13]	6 [4-10]



**Table 4:** Description of the alerts generated by the ICALOR web-based medical record system and delivered to the GPs from 2006 to 2010

Type of alert	Number of alerts per patient (Median [Min-Max])	N(%) of patients with at least one alert	Total number of alerts
<b><i>Clinical alert</i></b>			
Weight gain	1[0-22]	361(51.4)	972
Weight loss	1[0-18]	267(38.0)	654
NYHA increase	0[0-2]	25(3.7)	34
Oedema or positive Godet sign	0[0-31]	191(27.2)	369
High blood pressure	0[0-16]	154(21.9)	327
Low blood pressure	0[0-12]	57(8.1)	114
Irregular heart rate	0[0-15]	191(27.2)	360
Low heart rate or low pulse	0[0-9]	39(5.6)	75
High heart rate	0[0-4]	4(0.6)	8
<b><i>Biological alerts</i></b>			
Low sodium level	0[0-4]	19(2.7)	26
High potassium level	0[0-6]	124(17.7)	177
Low potassium level	0[0-4]	22(3.1)	33
High BNP	0[0-7]	49(7.0)	85
High NT pro-BNP	0[0-14]	31(4.4)	52
Low haemoglobin	0[0-6]	47(6.7)	63
High Hb-A1C	0[0-2]	20(2.9)	22
Abnormal INR	0[0-3]	72(10.3)	90
High creatinine level	0[0-3]	91(13.0)	103
<b><i>Other alerts</i></b>			
Medications	0[0-7]	12(1.7)	24
Others	0[0-10]	221(31.5)	345

**Table 5:** Annual number of hospitalisations avoided by ICALOR

	2006	2007	2008	2009	2010
Observed number of hospitalisations in Lorraine	7489	7697	7683	7682	7726
Estimated number of hospitalisations expected in Lorraine had the evolution been the same as elsewhere in France	7672	7888	8048	8148	8324
Estimated number of hospitalisations avoided in Lorraine after ICALOR implementation	183	191	365	466	598

**Table 6:** Cost structure of the ICALOR DMP in year 2010.

Type	Cost (€)
<b>Investment section</b>	8,232
<b>Human resources - salaries</b>	
Medical coordinator	80,852
Administrative manager	48,850
Coordinating nurse	45,942
Medico-administrative secretary	35,815
Data manager, webmaster	40,392
Others	4,615
<b>Overheads</b>	105,989
<b>Charter accountant</b>	10,209
<b>health professional fees for patient education</b>	41,520
<b>DMP evaluation</b>	5,292
<b>Electronic medical record maintenance</b>	42,297
<b>Nurse fees</b>	278,031
Including	
coordination, inclusion visits	(120,395)
Home visits	(157,636)
<b><i>Total</i></b>	<b>769,930</b>

Ces travaux ont permis de mettre en évidence une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque à l'échelle d'un établissement ou d'une région entière entre les périodes précédant la mise en place des programmes, et celles leur succédant. La principale limite des études observationnelles de type avant-après, est que les variations observées peuvent être liées à un tout autre phénomène que l'intervention étudiée, comme par exemple les progrès dans la prévention ou la prise en charge thérapeutique. Dans le cas présent, ces explications sont peu probables car la diminution des hospitalisations observée dans le territoire couvert n'était pas observée ailleurs en France sur la même période pour l'une des deux études. Or, il est improbable que des progrès en termes de thérapeutique ou de prévention secondaire aient été observés en Lorraine ou à Pontoise, sans concerner le reste de la France. Un effet nouveauté, avec une adhésion au programme à la fois des professionnels impliqués et des patients est probable notamment au regard du nadir observé sur les hospitalisations au moment de la mise en place du programme à Pontoise. De plus, l'échelle de l'établissement choisie pour évaluer l'impact de la mise en place de l'UTIC dans une zone géographique où l'offre de soins est dense, ne permet pas de tirer de conclusion ferme quant à la causalité de l'association entre la mise en place de l'UTIC et la diminution du nombre d'hospitalisations pour IC. En effet, on peut imaginer que les hospitalisations diminuent après la mise en place de l'UTIC parce que les patients en insuffisance cardiaque sont hospitalisés dans un autre établissement du territoire. Néanmoins, les tendances à la diminution des hospitalisations se maintiennent sur plusieurs années sur l'établissement concerné, et de manière reproductible à l'échelle d'une région pour ICALOR, ce qui rend cet effet anecdotique par rapport à la tendance plus globale à la diminution des hospitalisations observées par la suite de manière durable.

Ainsi, ces deux études apportent, malgré leurs limites, des arguments en faveur de l'efficacité de tels programmes, réalisés dans un contexte de pratique courante de soins différent de celui des essais randomisés antérieurs, avec : des programmes imparfaitement identiques, des territoires couverts d'ampleurs différentes, des zones géographiques de situations différentes, des méthodes

employées différentes. Ceci est un argument fort qui plaide en faveur de leur validité externe.

## **PERSPECTIVES**

L'insuffisance cardiaque est un syndrome regroupant des présentations cliniques diverses, s'inscrivant dans les suites évolutives de nombreuses affections aiguës ou chroniques. Son incidence et sa prévalence la placent parmi les problèmes de santé publique majeurs, d'autant plus que la survie à court et moyen termes reste médiocre, malgré l'existence de prises en charge thérapeutiques efficaces. Les travaux regroupés dans cette thèse ont permis de dresser un état des lieux des connaissances issues de la littérature, en termes d'épidémiologie descriptive, analytique ou évaluative, notamment en mettant en évidence un certains nombres de facteurs pronostiques. Les études réalisées dans le cadre de cette thèse nous ont tout d'abord permis de mettre en évidence la valeur pronostique de certains marqueurs du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque sur l'évolution défavorable de patients hypertendus sans antécédent cardiovasculaire notoire. Ensuite, une fois l'insuffisance cardiaque installée, nous avons estimé la valeur pronostique de facteurs cliniques et para cliniques facilement accessibles dans la pratique courante dans différentes populations ; il s'agissait de populations encore peu étudiées à ce jour comme les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée, ou de populations plus fréquemment étudiées, comme les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite, mais sur un terme plus lointain. Enfin, nous avons apportés des arguments supplémentaires et complémentaires aux précédents travaux, en faveur de l'efficacité sur les ré hospitalisations d'interventions complexes de prise en charge pluridisciplinaire et spécialisée des patients en insuffisance cardiaque, dans le contexte du système de soins français.

L'ensemble de ces travaux offre des perspectives en termes de santé publique, de soins, et de recherche, que nous détaillons ci-après.

### ***3.1. Perspectives en santé publique et en soins***

Nous avons mis en évidence de la valeur pronostique de marqueurs sériques du renouvellement de

la matrice extracellulaire cardiaque chez les patients hypertendus sans antécédents cardiovasculaires notoires. Ces individus ont été recrutés dans des patientèles de médecins généralistes, et sont donc représentatifs de l'ensemble des patients hypertendus en population générale. Ce résultat laisse envisager la possibilité, par un simple prélèvement sanguin réalisable dans un laboratoire d'analyses biologiques de ville, de repérer les patients pour qui le pronostic est le plus compromis afin de conduire des actions de prévention primaire ; il peut s'agir d'adapter la prise en charge de l'hypertension, en proposant par exemple des cibles tensionnelles plus basses que chez les patients hypertendus en général, et de minimiser au moins au niveau populationnel l'impact de ce facteur de risque sur la survenue d'insuffisance cardiaque.

En termes de prévention secondaire, la mise en évidence de facteurs pronostiques sur la survie à long terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite d'une part, et sur la survie moyen terme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée d'autre part, offrent plusieurs possibilités. Par exemple, sachant que l'âge avancé est l'un des facteurs pronostiques majeurs, et que des traitements efficaces sont disponibles, on pourrait soulever la question de l'intérêt d'un dépistage systématique de l'insuffisance cardiaque à partir d'un certain âge.

Le rôle des facteurs sociaux dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée semble, d'après nos résultats à partir des données d'Odin, non négligeable. Ces résultats demandent à être confirmés par des études spécifiquement conçues afin d'étudier ces facteurs ; cela devrait permettre de recueillir les variables adéquates pour explorer à la fois la dimension sociale et la dimension économique de la santé perçue, telle que décrite dans le modèle d'Evans. Si ces résultats étaient confirmés, on disposerait d'arguments supplémentaires pour faire de la réduction des inégalités sociales de santé une priorité de santé publique.

Nos travaux ont permis de montrer l'intérêt en pratique courante de soins du case ou du disease management et de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge du patient atteint d'insuffisance

cardiaque, à l'échelle d'une ville ou d'une région, en termes d'hospitalisations « évitées ». Ces résultats, cumulés à la preuve de l'efficacité de tels programmes dans de multiples essais randomisés et métaanalyses d'essais randomisés, plaident en faveur de la transposabilité de résultats de recherches expérimentales à ceux de la pratique courante, et donc de l'extension à un plus large territoire français de ce type d'intervention complexe. Ce modèle d'intervention complexe comprend à la fois une démarche d'éducation thérapeutique, une optimisation du traitement médicamenteux, un suivi rapproché et personnalisé au sein d'un réseau de soins. Ce réseau, animé par un personnel pluridisciplinaire et spécialisé dans l'insuffisance cardiaque, offre des moyens de communication privilégiés, facilitant le partage des informations relatives au patient et la réactivité en cas d'écart de certains paramètres cliniques par rapport aux normes. Néanmoins cette extension soulève la question du modèle de financement à privilégier pour en assumer les coûts.

### ***3.2. Perspectives en recherche***

Dans les suites des travaux visant à améliorer la prévention primaire, nous pourrions envisager de proposer une étude de cohorte de patients hypertendus sans antécédent cardiovasculaire, par exemple en greffant une étude ancillaire sur une étude de cohorte de patients hypertendus existante, dans laquelle les dosages des marqueurs sériques du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque auraient été effectués à l'inclusion, pour évaluer la valeur pronostique de ces marqueurs sur la survenue d'insuffisance cardiaque à long terme. Le fait de consolider nos résultats sur la valeur pronostique de ces marqueurs sériques, sur un critère de jugement unique, nous permettrait d'envisager une meilleure prévention de la survenue d'insuffisance cardiaque.

Concernant le pronostic des patients à long terme, à partir de l'étude EPICAL, nous avons pu décrire le profil des longs survivants. Ces derniers présentaient une insuffisance cardiaque ischémique dans seulement 30% des cas, une insuffisance cardiaque qui évoluait depuis moins d'un an au moment de l'inclusion dans la majorité des cas, un antécédent de décompensation cardiaque



dans seulement 15% des cas, et une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 18% dans 90% des cas. Il serait intéressant de préciser leur profil cardiaque 15 ans après leur inclusion dans l'étude, pour décrire son évolution, et accroître les connaissances des profils les plus favorables en termes de pronostic. De la même manière, on pourrait étudier, chez ces longs survivants, certains facteurs génétiques afin de mieux caractériser les gènes protecteurs, et d'évaluer ultérieurement leur valeur pronostique.

Par ailleurs, l'étude EPICAL a permis de mieux connaître l'épidémiologie pronostique descriptive en termes de survie et analytique en termes de facteurs pronostiques à court, moyen et long terme chez les insuffisants cardiaques chroniques à un stade avancé de la maladie. Il serait intéressant de caractériser les facteurs pronostiques associés à l'insuffisance cardiaque aiguë. C'est ce que nous pourrions envisager de réaliser à partir des données de l'étude de cohorte EPICAL2, constituée de patients hospitalisés en Lorraine pour insuffisance cardiaque aiguë. Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques sont recueillies à l'inclusion pour ces patients qui sont ensuite suivis sur 3 ans (à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans), avec un recueil à ces différents temps des traitements prescrits, des épisodes d'hospitalisation, et du statut vital auprès des médecins traitants. Cette étude observationnelle de cohorte, pour laquelle je suis Co investigatrice principale avec Nathalie Thilly, a obtenu un financement dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique national de 2009. Elle devrait nous permettre dans les 2 années à venir de produire des résultats sur l'incidence de ce syndrome, le pronostic et les facteurs pronostiques sur les hospitalisations et la mortalité, mais aussi sur l'évaluation de l'impact des prises en charges, à partir des 2 200 patients recrutés pendant 1 an sur l'ensemble de la région Lorraine.

Concernant le pronostic dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, nos résultats apportent des arguments en faveur du rôle des facteurs sociaux, qui doivent être confirmés dans une étude spécialement conçue dans cette perspective, avec une meilleure mesure des facteurs sociaux,

afin de comprendre plus précisément leur rôle pronostique sur la survie. A ce jour, il n'existe pas, à notre connaissance d'étude longitudinale en cours en ce sens.

Enfin, en termes de prévention tertiaire, nos travaux sur le réseau de soins ICALOR ou sur l'UTIC ont permis d'apporter des arguments en faveur de la transposabilité des résultats des essais démontrant l'efficacité sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de ce type d'intervention complexe en conditions « idéales ». Les travaux de Juillière<sup>251</sup> offrent d'autres arguments en faveur de la transposabilité d'interventions complexes, basées sur l'éducation thérapeutique du patient, dans l'insuffisance cardiaque. Une des problématiques, dans l'évaluation de cette efficacité, que l'on peut également retrouver dans l'évaluation du pronostic des patients si l'on s'intéresse à la survie sans hospitalisation, a été soulevée par Pocock au congrès de l'ESC en 2012. La plupart du temps, les études pronostiques ou testant l'efficacité d'une intervention, choisissent comme critère de jugement le premier événement parmi les hospitalisations ou le décès des patients. Il serait intéressant d'étudier l'impact pronostique des facteurs que nous avons retrouvés dans la littérature ou dans nos résultats, ou l'efficacité des interventions en tenant compte de l'ensemble des évènements survenant dans le suivi, et non pas seulement le premier. Les modèles de Poisson permettent de tenir compte de l'ensemble de cette information pronostique. On pourrait donc envisager de les utiliser dans cette perspective.

## **CONCLUSION**

Ce travail de thèse a permis de situer le problème de l'insuffisance cardiaque dans son historique, sa définition, sa fréquence et son pronostic. Les résultats issus de ce travail apportent des éléments qui pourraient être utiles à tous les stades de prévention de ce syndrome : en prévention primaire chez l'hypertendu sans antécédent cardiovasculaire, à travers la mise en évidence de la valeur pronostique du dosage de certains marqueurs sériques du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque ; en prévention secondaire, par la mise en évidence de l'âge avancé comme facteur pronostique majeur et reproductible à travers l'ensemble des études présentées; et en prévention tertiaire par l'apport d'arguments en faveur l'efficacité en pratique courante de soins d'interventions complexes reposant sur le disease management, l'éducation thérapeutique, et une surveillance rapprochée par des professionnels formés aux spécificités de ce syndrome.

# BIBLIOGRAPHIE

## Reference List

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24):3068-3072.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):315-322.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-1402.
4. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-350.
5. Katz AM. *Evolving Concepts in the Pathophysiology of Heart Failure. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2nd ed. Elsevier Saunders; 2011:1-6.
6. Katz AM, KATZ PB. Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962;24:257-264.
7. Harris CRS. *The Heart and Vascular System in Ancient Greek Medicine.* Oxford; UK: Oxford University Press; 1973.
8. Harvey W. *Execitatio Anatomica de Moto Cordis et Sanguinis in Animalibus.* Frankfurt, Germany: William Fitzer; 1928.
9. Major RH. *Classic Descriptions of Disease.* 3rd ed. Springfield, Ill: CC Thomas; 1945.
10. Mayow J. *Tractus Quinque Medico-Physici. Medico-Physical Works.* Edinburgh, UK: The Alembic Club; 1907; 1674.
11. Lancisi GM. *Aneurysmatibus. Opus Posthuman.* Rome, Italy: Palladis; 1745.
12. Jarcho S. *The Concept of Heart Failure. From Avicenna to Albertini.* Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1745.
13. Morgagni JB. *The seats and causes of diseases investigated by anatomy: in five books.* London, UK: Millar and Cadell; 1769.
14. Corvisart JN. *An Essay on the Organic Diseases and Lesions of the Heart and Great Vessels.* Boston, Mass: Bradford & Read; 1812.
15. Flint A. *Disease of the Heart.* 2nd ed. Philadelphia, PA: HC Lea; 1870.
16. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine.* New York: Appleton; 1892.
17. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation* 2002;106(23):2986-2992.

18. Starling EH. The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London, UK: Longmans Green; 1918.
19. McMichael J. Pharmacology of the Failing Heart. Springfield, Ill: CC Thomas; 1950.
20. Katz AM. The descending limb of the Starling curve and the failing heart. *Circulation* 1965;32(6):871-875.
21. Saxl P, Heilig R. Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. *Wien Klin Wochenschr* 1920;33:943-944.
22. SARNOFF SJ. Myocardial contractility as described by ventricular function curves; observations on Starling's law of the heart. *Physiol Rev* 1955;35(1):107-122.
23. Gault JH, Ross J, Jr., Braunwald E. Contractile state of the left ventricle in man: instantaneous tension-velocity-length relations in patients with and without disease of the left ventricular myocardium. *Circ Res* 1968;22(4):451-463.
24. Katz AM. Regulation of cardiac muscle contractility. *J Gen Physiol* 1967;50(6):Suppl-96.
25. Felker GM, O'connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001;142(3):393-401.
26. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777-781.
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359(23):2456-2467.
28. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27(19):2338-2345.
29. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure (second of two parts). *N Engl J Med* 1977;297(5):254-258.
30. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure: (first of two parts). *N Engl J Med* 1977;297(1):27-31.
31. 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):1547-1552.
32. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-1435.
33. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44(2):117-133.
34. SANDLER H, DODGE HT. LEFT VENTRICULAR TENSION AND STRESS IN MAN.

Circ Res 1963;13:91-104.

35. Hood WP, Jr., Rackley CE, Rolett EL. Wall stress in the normal and hypertrophied human left ventricle. *Am J Cardiol* 1968;22(4):550-558.
36. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56(1):56-64.
37. Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;322(2):100-110.
38. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985;57(1):84-95.
39. Katz AM. Angiotensin II: hemodynamic regulator or growth factor? *J Mol Cell Cardiol* 1990;22(7):739-747.
40. Selvetella G, Hirsch E, Notte A, Tarone G, Lembo G. Adaptive and maladaptive hypertrophic pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res* 2004;63(3):373-380.
41. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62(5):999-1006.
42. Chien KR. Molecular medicine: microRNAs and the tell-tale heart. *Nature* 2007;447(7143):389-390.
43. van RE, Olson EN. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J Clin Invest* 2007;117(9):2369-2376.
44. Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace* 2009;11 Suppl 5:v1-v9.
45. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26):1441-1446.
46. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis* 1985;38(9):733-739.
47. Eriksson H, Caidahl K, Larsson B et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea--validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the Study of Men Born in 1913. *Eur Heart J* 1987;8(9):1007-1014.
48. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101(7):1016-1022.
49. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):301-306.
50. Di BM, Pozzi C, Cavallini MC et al. The diagnosis of heart failure in the community. Comparative validation of four sets of criteria in unselected older adults: the ICARE

Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1601-1608.

51. 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 Heart J* 2012;33(14):1787-1847.
52. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1-e90.
53. Mant J, Doust J, Roalfe A et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13(32):1-207, iii.
54. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362(3):228-238.
55. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10(9):824-839.
56. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):e1-82.
57. Norton C, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54(2):78-85.
58. Adams KF, Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135(6 Pt 2 Su):S204-S215.
59. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-1433.
60. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(15):1107-1114.
61. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-1587.
62. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-1675.
63. Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109(13):1594-1602.

64. Sullivan MD, Levy WC, Crane BA, Russo JE, Spertus JA. Usefulness of depression to predict time to combined end point of transplant or death for outpatients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94(12):1577-1580.
65. Maggioni AP, Opasich C, Anand I et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005;11(2):91-98.
66. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293(5):572-580.
67. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52(5):347-356.
68. 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):2660-2667.
69. 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):2581-2587.
70. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102(10):1126-1131.
71. Davies M, Hobbs F, Davis R et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358(9280):439-444.
72. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001;22(8):676-683.
73. Schunkert H, Broeckel U, Hense HW, Keil U, Riegger GA. Left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1998;351(9099):372.
74. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;141(3):439-446.
75. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350(9081):829-833.
76. Morgan S, Smith H, Simpson I et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 1999;318(7180):368-372.
77. 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):447-455.
78. Nielsen OW, Hilden J, Larsen CT, Hansen JF. Cross sectional study estimating prevalence of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in community patients at risk. *Heart* 2001;86(2):172-178.
  79. Petrie M, McMurray J. Changes in notions about heart failure. *Lancet* 2001;358(9280):432-434.
  80. Luepker RV. US trends. In: Marmot M, Elliott P, editors. *Coronary Heart Disease Epidemiology - From aetiology to public health*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009:73-82.
  81. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet* 1999;353(9164):1547-1557.
  82. Bobak M, Marmot M. Coronary heart disease in Central and Eastern Europe and the former Soviet Union. In: Marmot M, Elliott P, editors. *Coronary Heart Disease Epidemiology - From aetiology to public health*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009:83-101.
  83. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355(9205):675-687.
  84. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003;7(31):1-94.
  85. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343(8):530-537.
  86. Hardoon SL, Morris RW, Whincup PH et al. Rising adiposity curbing decline in the incidence of myocardial infarction: 20-year follow-up of British men and women in the Whitehall II cohort. *Eur Heart J* 2012;33(4):478-485.
  87. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-350.
  88. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-1402.
  89. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159(1):29-34.
  90. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 2006;113(6):799-805.
  91. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart

- Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):60-69.
92. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *CMAJ* 2012;184(14):E765-E773.
  93. Shafazand M, Rosengren A, Lappas G, Swedberg K, Schaufelberger M. Decreasing trends in the incidence of heart failure after acute myocardial infarction from 1993-2004: a study of 175,216 patients with a first acute myocardial infarction in Sweden. *Eur J Heart Fail* 2011;13(2):135-141.
  94. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;118(20):2057-2062.
  95. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24):3068-3072.
  96. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, Meyer TE, Pezzella S. Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med* 2005;118(7):728-734.
  97. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26):1441-1446.
  98. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121(3 Pt 1):951-957.
  99. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
  100. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68(12):1143-1150.
  101. Nabel EG. National Heart, Lung, and Blood Institute Chart Book. Bethesda, MD: 2006.
  102. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101(7):1016-1022.
  103. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360(12):1179-1190.
  104. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):60-69.
  105. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 2006;113(6):799-805.
  106. Djousse L, Kochar J, Gaziano JM. Secular trends of heart failure among US male physicians. *Am Heart J* 2007;154(5):855-860.

107. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2138-2145.
108. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med* 2008;168(4):418-424.
109. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10(7):647-656.
110. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyorala K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992;13(5):588-593.
111. Zannad F, Briancon 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(3):734-742.
112. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999;20(6):421-428.
113. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25(18):1614-1619.
114. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol* 2011;151(1):40-45.
115. Hawkins NM, Scholes S, Bajekal M et al. Community care in England: reducing socioeconomic inequalities in heart failure. *Circulation* 2012;126(9):1050-1057.
116. EPSTEIN FH, OSTRANDER LD, Jr., JOHNSON BC et al. EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN A TOTAL COMMUNITY--TECUMSEH, MICHIGAN. *Ann Intern Med* 1965;62:1170-1187.
117. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137(3):311-317.
118. Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990;65(3):344-359.
119. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):301-306.
120. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115(12):1563-1570.
121. Cortina A, Reguero J, Segovia E et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 2001;87(12):1417-1419.

122. Morgan S, Smith H, Simpson I et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 1999;318(7180):368-372.
123. Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Prevalence of heart failure in three general practices in north west London. *Br J Gen Pract* 1992;42(360):287-289.
124. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001;22(8):676-683.
125. Eriksson H, Svardsudd K, Caidahl K et al. Early heart failure in the population. The study of men born in 1913. *Acta Med Scand* 1988;223(3):197-209.
126. Garrison GE, McDonough JR, Hames CG, Stulb SC. Prevalence of chronic congestive heart failure in the population of Evans County, Georgia. *Am J Epidemiol* 1966;83(2):338-344.
127. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):188-197.
128. DROLLER H, PEMBERTON J. Cardiovascular disease in a random sample of elderly people. *Br Heart J* 1953;15(2):199-204.
129. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkila J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241(5):387-394.
130. 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):447-455.
131. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001;22(8):676-683.
132. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24):3068-3072.
133. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275(20):1557-1562.
134. Booker J, Franklin W. Heart Failure as a Consequence of Congenital Heart Disease. In: Mann DL, editor. *Heart Failure - A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. St Louis, MI: Elsevier Saunders; 2011:455-464.
135. Towbin J, Jefferies JL. Heart Failure as a Consequence of Genetic Cardiomyopathy. In: Mann DL, editor. *Heart Failure - A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. St Louis, MI: Elsevier Saunders; 2011:419-434.
136. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B et al. Risk factors for heart failure in the general

- population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10(7):647-656.
137. Velagaleti RS, Vasan RS. Epidemiology of Heart Failure. In: Mann DL, editor. *Heart Failure - A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. StLouis, MI: Elsevier Saunders; 2011:346-354.
  138. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1293-1305.
  139. Pereira N, Cooper LTJ. Heart failure as a Consequence of Viral and Nonviral Myocarditis. In: Mann DL, editor. *Heart Failure - A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. St Louis, MI: Elsevier Saunders; 2011:465-476.
  140. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251-259.
  141. Schocken DD. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. 1992.
  142. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14(9):1158-1162.
  143. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):573-580.
  144. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119(4):515-523.
  145. Khand AU, Gemmell I, Rankin AC, Cleland JG. Clinical events leading to the progression of heart failure: insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J* 2001;22(2):153-164.
  146. Levy D. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. 2002.
  147. Roger VL. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. 2004.
  148. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ et al. Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1378-1387.
  149. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J* 2003;146(2):258-264.
  150. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Farmer C, Spencer FA, Meyer T. Trends in mortality attributed to heart failure in Worcester, Massachusetts, 1992 to 2001. *Am J Cardiol*

2005;95(11):1324-1328.

151. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail* 2012;14(3):234-239.
152. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73(2):257-267.
153. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59(6):634-638.
154. Gradman A, Deedwania P, Cody R et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(3):564-570.
155. Rockman HA, Juneau C, Chatterjee K, Rouleau JL. Long-term predictors of sudden and low output death in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64(19):1344-1348.
156. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;65(13):903-908.
157. Komajda M, Jais JP, Reeves F et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11(9):824-831.
158. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84(1):40-48.
159. De MR, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. *Am J Cardiol* 1992;69(17):1451-1457.
160. Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW, Saxon LA, Woo MA, Moser D. Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment therapy of advanced heart failure. *Am Heart J* 1992;124(1):123-130.
161. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12(5):756-765.
162. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI5-16.
163. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270(14):1702-1707.
164. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR et al. Predicting death from progressive heart

- failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72(1):62-65.
165. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):14A-19A.
  166. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993;126(3 Pt 1):632-640.
  167. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16(11):1613-1618.
  168. Giannuzzi P, Marcassa C, Temporelli PL et al. Residual exertional ischemia and unfavorable left ventricular remodeling in patients with systolic dysfunction after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(7):1539-1546.
  169. 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(7):1781-1788.
  170. Gomes JA, Mehta D, Ip J et al. Predictors of long-term survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;79(8):1054-1060.
  171. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients  $\geq$  70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;79(2):216-219.
  172. 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):2660-2667.
  173. Bart BA, Shaw LK, McCants CB, Jr. et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1002-1008.
  174. McAlister FA, Teo KK, Taher M et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):87-94.
  175. Alla F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Zannad F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000;139(5):895-904.
  176. Opasich C, Tavazzi L, Lucci D et al. Comparison of one-year outcome in women versus men with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86(3):353-357.
  177. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102(10):1126-1131.
  178. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102(2):203-210.

179. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83(5):505-510.
180. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* 2002;23(23):1861-1866.
181. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1928-1936.
182. Azevedo A, Pimenta J, Dias P, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M. Effect of a heart failure clinic on survival and hospital readmission in patients discharged from acute hospital care. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):353-359.
183. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003;89(1):42-48.
184. 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):2581-2587.
185. Grunig E, Benz A, Mereles D et al. Prognostic value of serial cardiac assessment and familial screening in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;5(1):55-62.
186. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10(6):460-466.
187. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116(7):466-473.
188. Hofmann M, Bauer R, Handrock R, Weidinger G, Goedel-Meinen L. Prognostic value of the QRS duration in patients with heart failure: a subgroup analysis from 24 centers of Val-HeFT. *J Card Fail* 2005;11(7):523-528.
189. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(1):65-75.
190. Mejhert M, Kahan T, Persson H, Edner M. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2006;109(1):108-113.
191. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-1433.
192. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9(5):518-524.
193. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med* 2007;167(5):490-



194. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(1):40-47.
195. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study. *Heart* 2008;94(11):1450-1455.
196. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156(4):662-673.
197. Ezekowitz JA, Lee DS, Tu JV, Newman AM, McAlister FA. Comparison of one-year outcome (death and rehospitalization) in hospitalized heart failure patients with left ventricular ejection fraction >50% versus those with ejection fraction <50%. *Am J Cardiol* 2008;102(1):79-83.
198. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52(5):347-356.
199. Allen LA, Felker GM, Pocock S et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):170-177.
200. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11(3):281-291.
201. Goda A, Lund LH, Mancini DM. Comparison across races of peak oxygen consumption and heart failure survival score for selection for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1439-1444.
202. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(14):1750-1757.
203. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L et al. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(4):371-378.
204. Stein GY, Kremer A, Shochat T et al. The diversity of heart failure in a hospitalized population: the role of age. *J Card Fail* 2012;18(8):645-653.
205. McClellan WM. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. 2002.

206. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):696-710.
207. O'Connor CM. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). 2008.
208. Komajda M. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. 1990.
209. De MR. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. 1992.
210. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293(5):572-580.
211. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2012.
212. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-533.
213. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1989;320(11):677-683.
214. Boden WE, Ziesche S, Carson PE, Conrad CH, Syat D, Cohn JN. Rationale and design of the third vasodilator-heart failure trial (V-HeFT III): felodipine as adjunctive therapy to enalapril and loop diuretics with or without digoxin in chronic congestive heart failure. V-HeFT III investigators. *Am J Cardiol* 1996;77(12):1078-1082.
215. Lechat P, Escolano S, Golmard JL et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997;96(7):2197-2205.
216. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283(10):1295-1302.
217. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106(17):2194-2199.
218. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K et al. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure--COMET. *Am Heart J* 2005;149(2):370-376.
219. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990;66(11):40D-44D.

220. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-677.
221. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670-1676.
222. Benedict CR, Francis GS, Shelton B et al. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol* 1995;75(16):1151-1157.
223. Cohn JN, Anand IS, Latini R, Masson S, Chiang YT, Glazer R. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003;108(11):1306-1309.
224. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349(9054):747-752.
225. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* 2000;102(22):2700-2706.
226. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):425-431.
227. Anand IS, Carson P, Galle E et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2009;119(7):969-977.
228. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000;321(7262):694-696.
229. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008;337:a1655.
230. Evans RG, Stoddart GL. Producing Health, Consuming Health Care. In: Evans RG, Barer ML, Marmor TR, editors. *Why Are Some People Healthy and Others Not? - The Determinants of Health of Populations*. New York, NYC: Aldine de Gruyter; 1994:27-66.
231. Turnock BJ. Public Health and the Health System. In: Turnock BJ, editor. *Public Health - What It Is and How It Works*. 4th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2009:107-156.
232. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to

- congestive heart failure. *JAMA* 1996;275(20):1557-1562.
233. Giles TD, Sander GE. Heart Failure as a Consequence of Hypertension. In: Mann DL, editor. *Heart Failure - A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. St Louis, MI: Elsevier Saunders; 2011:435-444.
  234. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2277-2283.
  235. Deschamps AM, Spinale FG. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):666-676.
  236. Diez J, Laviades C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 1997;35(2):202-205.
  237. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995;91(5):1450-1456.
  238. Diez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Hernandez M, Pardo MJ. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996;93(5):1026-1032.
  239. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002;40(2):136-141.
  240. Tayebjee MH, MacFadyen RJ, Lip GY. Extracellular matrix biology: a new frontier in linking the pathology and therapy of hypertension? *J Hypertens* 2003;21(12):2211-2218.
  241. Tayebjee MH, Karalis I, Nadar SK, Beevers DG, MacFadyen RJ, Lip GY. Circulating matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 levels in gestational hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18(3):325-329.
  242. Tayebjee MH, Lim HS, Nadar S, MacFadyen RJ, Lip GY. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is a marker of diastolic dysfunction using tissue doppler in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Eur J Clin Invest* 2005;35(1):8-12.
  243. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Larman M, Diez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):89-96.
  244. Martos R, Baugh J, Ledwidge M et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115(7):888-895.
  245. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006;113(17):2089-2096.

246. Agrinier N, Thilly N, Boivin JM, Dousset B, Alla F, Zannad F. Prognostic value of serum PIIINP, MMP1 and TIMP1 levels in hypertensive patients: a community-based prospective cohort study. *Fundam Clin Pharmacol* 2012.
247. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010;121(14):1645-1654.
248. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009;119(18):2471-2479.
249. Zannad F, Briancon 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(3):734-742.
250. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114(5):397-403.
251. Juilliere Y, Jourdain P, Suty-Selton C et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. *Int J Cardiol* 2012.

**ANNEXES**

**Article 6**

# Heart failure burden and therapy

Faiez Zannad<sup>1\*</sup>, Nelly Agrinier<sup>2</sup>, and François Alla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departement of Cardiology, INSERM, CIC9501 and U961, CHU Nancy, Hypertension and Heart Failure Unit, CHU, Nancy Université, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France and  
<sup>2</sup>INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France and CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, France

Heart failure (HF) is a syndrome with a broad spectrum of heterogeneous symptoms and signs resulting in a wide range of clinical expressions. The prevalence of HF is estimated to be 1–2% in developed countries, increasing with age. Heart failure is the leading cause of hospitalization for patients older than 65 years, raising concerns about the economic burden of this syndrome. This article provides a critical review of epidemiological and clinical aspects for HF; causes, comorbidities, and types of HF are also described. The systolic vs. diastolic, the acute vs. chronic approaches, and the connections between HF and left bundle branch block or atrial fibrillation are further detailed. In addition, a synthesis of the latest results and recommendations concerning the indication and the prescription of pharmacological (such as diuretics or rennin–angiotensin–aldosterone system inhibitors) and non-pharmacological treatments (particularly device therapy) is proposed.

**Keywords** Heart failure • Epidemiology

## Introduction

Epidemiological data are essential for clinical decision-making and for utilization and allocation of health care resources. They are also critical for planning prospective studies of therapeutic interventions and care management, particularly for sample size calculation and risk stratification.

The shortage of epidemiological data, together with the heterogeneity and confusing nomenclature of the heart failure (HF) syndrome, partly explains why the epidemiology of HF is poorly understood. Nearly all available epidemiological descriptions of HF are based on retrospective analysis of hospital records of patients admitted to hospital, or presenting to the emergency room with HF and only few observations are population based. Because of large variations in health care systems and in clinical practice among different western countries, one should caution against the generalization of data derived only from hospital records.

However important, epidemiological data limited to hospitalized patients do not provide information on the huge hidden part of the iceberg, which consists of mild and asymptomatic patients with HF. In epidemiological studies of hospitalized HF patients, case ascertainment relies on the diagnosis made by the managing physician. The lack of agreement on a definition of HF, as well as the lack of gold-standard diagnostic criteria, may result in a considerable heterogeneity in the diagnosis of HF in epidemiological studies. Ideally, the definition of HF should combine clinical features with an objective measure of cardiac performance and/or neuroendocrine markers. Available epidemiological data in HF describe only

a fraction of patients with this syndrome and are not comprehensive. Epidemiological data describing patients with advanced HF are more likely to be comprehensive, because, at this stage of the disease signs and symptoms, ventricular dysfunction and neuroendocrine activation do coincide and diastolic failure without evidence of systolic failure is usually rare.

Randomized clinical trials of treatment for chronic HF (CHF) are the basis of many conceptions about HF epidemiology. Due to the selection bias of such studies—which preferentially recruit relatively young white men with coronary artery disease—epidemiology of HF in the real world cannot be derived from clinical trials.

Heart failure is a syndrome with a broad spectrum of heterogeneous symptoms and signs caused by a cardiac dysfunction and resulting in a wide range of clinical expressions, which made it harder for researchers to measure its real burden until a clear definition was drawn by the European Society of Cardiology Task Force.<sup>1</sup> However, reports drawn on various data sets from registers,<sup>2</sup> trials,<sup>3</sup> population-based studies,<sup>4,5</sup> and hospital-based studies,<sup>6</sup> uniformly raise concerns about both the growing frequency and the severity of this syndrome.<sup>7</sup>

## Occurrence of heart failure in developed countries

Heart failure is an urgent public health need with national and global implications. It is one of the most important causes of morbidity and mortality in the industrialized world. According to the European Society of Cardiology, within 51 European countries

\* Corresponding author. Tel: +33 3 83 65 66 25, Fax: +33 3 83 65 66 19, Email: f.zannad@chu-nancy.fr

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2009. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

representing a population of 900 millions, it is estimated that there are at least 15 million patients with HF.<sup>8</sup> More than 5 million Americans have HF. According to the American Heart Association, an estimated 550 000 new cases occur each year in the USA.<sup>9</sup>

The prevalence of HF is estimated at 1–2% in the Western world, and the incidence is estimated 5–10 per 1000 persons per year.<sup>10</sup> Persons younger than 50 years are hardly ever found to have HF. In a recent US population-based study, the prevalence rate of HF was 2.2% (95% CI 1.6–2.8), increasing with age: 0.7% in persons aged 45–54 years, 1.3% in persons aged 55–64 years, 1.5% in persons aged 65–74 years, and 8.4% for those aged 75 years or older.<sup>11</sup> Similar increasing prevalence trends were reported in the Rotterdam study: from 1% in persons aged 55–64 years to 13% in those aged 75–84 years.<sup>12</sup> The rise in the incidence and prevalence of HF globally is the result of improved care of acute myocardial infarction combined with the ageing of the population and the emerging pandemic of cardiovascular disease in the developing countries.<sup>13</sup>

## Awareness of heart failure

Appropriate HF care, adequate resourcing of care, and research require recognition of its clinical, social, and economic importance not only by healthcare authorities and providers but also by the general public. Without recognition of symptoms and their seriousness, people with HF will not seek medical attention promptly. Awareness of the causes of HF may help to make appropriate lifestyle changes to reduce risk. In addition, awareness of treatment benefits could aid compliance and prompt patients to seek appropriate care. However, there is a lack of information on public awareness of HF. Studies have shown relatively poor understanding and treatment of HF by general practitioners. As part of the SHAPE programme,<sup>14</sup> a survey has indicated that the awareness of most aspects of HF in the general population in Europe is low. There are clear misconceptions of the nature, severity, treatment options, and costs.<sup>14</sup> Therefore, the general public is unlikely to demand appropriate measures by healthcare authorities and providers. A better understanding of HF could improve its prevention and management. Strategies to educate the public about HF are needed.

## Outcomes related to heart failure

### Heart failure mortality

The results of both the Framingham Heart Study<sup>15</sup> and a population-based study in Olmsted County, Minnesota<sup>16</sup> suggested decreases of age-adjusted mortality rates in patients after the onset of HF in the last decades. However, 5-year age-adjusted mortality rates after onset of HF remained high in those two studies, with higher rates in men (50% in men vs. 46% in women for the Olmsted County population based study). The vast majority of patients with HF die from cardiovascular causes; estimates vary from 50 to 90%, depending on the HF population studied. Among cardiovascular causes of death, sudden cardiac death poses a major threat, with up to 50% of HF patients dying of sudden cardiac death.<sup>10</sup> Importantly, the relative contribution

of sudden death to total death rate decreases when the clinical severity of HF increases. It is at its maximum (>50%) in patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) and NYHA class I and II and lowest in patients with advanced HF where patients die mostly from pump failure. This is an important element influencing the relative benefit, and, therefore, the indications for implantable cardiac defibrillators (ICDs).

### Heart failure hospitalization

The hospitalization rate for HF is useful as a measure of the burden of HF, though it may vary with the prevalence, the incidence, and the survival in HF, variations in regional health care systems, and the discharge diagnosis coding practices.<sup>10</sup> Heart failure hospitalization represents 1–2% of all hospital admissions, which makes it the leading cause of hospitalization for patients older than 65 years.<sup>17</sup> Interestingly, admission numbers for HF peaked in the 1990s in Scotland, the Netherlands, and Sweden and then started to decline.<sup>18–21</sup> For example, in a Dutch male population, the annual increase in hospitalization rate between 1980 and 1992 was estimated at 4.3%. It was followed by a small annual decrease of 1.5% in the years thereafter.<sup>22</sup> This decline may be due to improved therapy and management of HF, but also to an increased home-based care by general practitioners for patients with terminal HF.<sup>10</sup> However, the burden related to HF hospitalization remains huge: when patients are first diagnosed as having HF, they tend to be hospitalized for the disease as frequently as 21.3 events per 100 person-years in white people and up to 53.2 events per 100 person-years in black people.<sup>23</sup>

### Prognostic factors

The science of prognostication has been extremely active in HF over the last two decades. In the attempt to stratify patients by risk categories and aiming at applying a staged therapeutic strategy, a number of clinical and biological characteristics, clinical scores as well as a large and ever increasing number of biomarkers have been associated with outcome and a few have been developed as 'predictors' of outcome. A non-comprehensive list of factors assessing the severity of HF and shown to be related to outcome in patients with CHF includes age, gender, ethnicity, aetiology, co-morbidity, NYHA class, exercise capacity, peak  $\text{VO}_2$ , poor quality of life, low body weight, left bundle branch block (LBBB), atrial fibrillation, non-sustained, sustained, and inducible ventricular tachycardia, increased PR and QRS duration, T-wave alternans, QT dispersion, low heart rate variability, depressed baroreflex sensitivity, history of HF hospitalization, resuscitated death, hyponatraemia, hypokalaemia, raised serum creatinine and blood urea nitrogen, transaminases, bilirubin and urates, anaemia, neuroendocrine activation, high serum BNP, low LVEF, abnormal diastolic function parameters, raised serum levels of markers of extracellular matrix metabolism, viable myocardium, and central haemodynamics.<sup>24–28</sup> Prognostic analyses have been predominantly carried out on populations with LV systolic dysfunction (LVSD). Much less data are available for HF with preserved systolic function.<sup>25</sup> Specific predictors of sudden death have also been developed. Beyond low LVEF, none has a strong enough predicting value to be the basis for indicating an ICD. Similarly, beyond low LVEF and wide QRS complex, none has a strong enough



predicting value to be the basis for indicating cardiac resynchronization therapy (CRT).

## Heart failure economics

Heart failure has a huge impact on health-related quality of life<sup>29</sup> and appears as an economic burden nowadays.<sup>30</sup> Actually, in the USA, 17% of all medical expenditure, or \$149 billion annually, and nearly 30% of Medicare expenditure are attributable to stroke, hypertension, HF, and other heart diseases.<sup>31</sup> It is estimated that 1–2% of all healthcare expenditure is devoted to HF in developed countries, and the USA cost increased from \$30.2 billion in 2007<sup>32</sup> to an estimated amount of \$37.2 billion in 2009, the major part of the expenditure relating to hospitalizations with an estimated cost of \$20.1 billion dollars in 2009.<sup>33</sup>

## Causes and co-morbidity of heart failure

Heart failure is associated with ischaemic heart disease (from 46 to 68%), arterial hypertension (from 53 to 66%), diabetes (from 27 to 38%), arrhythmia, especially atrial fibrillation (from 21 to 42%), and renal insufficiency (from 17 to 53%). Heart failure is associated with serious morbidities, such as renal failure, cancer, cirrhosis or hepatic insufficiency, or chronic obstructive pulmonary disease.<sup>34</sup>

There are very little data from developing countries. Rheumatic heart disease remains a major cause of HF in Africa and Asia, especially in the young. Hypertension is an important cause in the African and African-American populations. Chagas' disease is still a cause of HF in South America. However, as countries undergo socio-economic development, the epidemiology of HF becomes increasingly similar to that in Western countries.<sup>35</sup>

## Different types of heart failure

A common description of HF distinguishes different types of the syndrome according to its mechanism (systolic vs. diastolic), its aetiology (ischaemic vs. non-ischaemic) or its clinical presentation (acute vs. chronic).

### Systolic vs. diastolic heart failure

Systolic HF is frequently distinguished from diastolic HF. However, as the terms systolic and diastolic HF are not mutually exclusive, they should not be considered as separate pathophysiological entities.<sup>1</sup> It seems more appropriate to distinguish between HF with an impaired (low) left ventricular ejection fraction (HFLEF) and HF with a preserved left ventricular ejection fraction (HFPEF),<sup>10</sup> which is more common in older individuals, in women, in individuals with hypertension, obesity, renal failure, anaemia, and atrial fibrillation.<sup>36</sup> Whether HFLEF and HFPEF are distinct pathophysiological entities is still a matter of debate.<sup>37</sup> Some view these as two different phenotypic expressions of the same disease with a continuum between diastolic failure and systolic failure. Clinical trials for heart failure have historically focused on HFLEF and drove the cardiology community to be 'systolocentric', thus contributing to view HFLEF and HFPEF as distinct respective entities. As a result,

advances in HF therapy have been extraordinarily successful in HFLEF contrasting with the paucity of evidence-based therapy in HFPEF. Over the last two decades, the relative importance of these entities has changed substantially with an increase in the prevalence of HFLEF from 38 to 54% of all HF cases.<sup>6</sup> The prognosis of patients suffering from HFPEF is as ominous as the prognosis of patients suffering from HFLEF.<sup>4,38,39</sup>

### Chronic vs. acute heart failure

Clinical trials for heart failure have historically focused on CHF, thus contributing to the view of acute HF syndromes (AHFS) simply as severe decompensated CHF. As a result, advances in HF therapy have been extraordinarily successful in CHF contrasting with the paucity of evidence-based therapy in acute HF. Eventually, the term AHFS, referring to *de novo* HF or decompensation of CHF, and initially perceived as an extension of CHF, is now regarded as a standalone disease,<sup>40,41</sup> with its proper definition,<sup>42</sup> and which has a poor short- and medium-term prognosis, especially for the most severely affected patients admitted to an intensive care unit, with an in-hospital mortality as high as 28%.<sup>17,43</sup> On the basis of pathophysiological targets, it was recently proposed to distinguish between 'vascular' and 'cardiac' acute HF with different initial clinical presentation.<sup>44</sup> This is the basis of the 'new' concept of 'Acute Heart Failure Syndromes'. These categories have also been shown to represent different outcomes: hypertensive acute pulmonary oedema has a lower mortality rate compared with decompensated HF or cardiogenic shock.<sup>40,43</sup> Decompensated HF is the main driver of poor outcome in patients with CHF. Once admitted for an acute episode of HF, readmission rate and mortality are very high. The immediate post-discharge period is the most vulnerable period.<sup>45</sup>

### Heart failure and left bundle branch block

Approximately one-third of patients with HF present with conduction disturbances that result in a QRS duration of >120 ms. Most commonly (in ~25% of HF patients), this is exhibited as an LBBB pattern.<sup>46</sup> This percentage is significantly higher than the estimated 1.5% prevalence of LBBB in the general patient population. In patients with CHF<sup>47</sup> as well as in acute HF,<sup>48</sup> the association between LBBB, and more generally between wide QRS complex and poor outcome have led to test and prove the hypothesis that CRT may benefit selected stable patients with severe CHF, LVSD, and increased QRS duration.

### Heart failure associated atrial fibrillation

In a recent meta-analysis of atrial fibrillation and the risk of death in patients with HF including 20 studies, Wasychuk *et al.*<sup>49</sup> reported an overall odds ratio for death in patients with concomitant atrial fibrillation compared with patients in sinus rhythm varying from 1.33 (95% CI 1.12–1.59) for 9 randomized controlled trials (RCTs) to 1.57 (95% CI 1.20–2.05) for the 11 observational studies. Abnormalities of diastolic function, including shortened diastole due to high heart rates and loss of atrial kick, impaired LV systolic function due to heart rate irregularity and loss of A-V synchrony, and tachycardia associated with ventricular impairment could explain why the presence of atrial fibrillation may worsen HF outcome.<sup>50,51</sup> Nonetheless, the adverse prognostic effect of atrial

fibrillation for patients with HF may not be a simple function of patient age, HF severity, or LVEF.<sup>49</sup> However, considering that atrial fibrillation worsens HF and HF promotes atrial fibrillation, management of atrial fibrillation in patient with HF remains a major challenge.

## Pharmacological treatment of heart failure

Pharmacological treatment of systolic HF is evidence based since the overwhelming majority of trials have been devoted to HF with LVEF <40 or 35%. The treatment of HF with preserved systolic function is less well defined than the treatment of systolic HF. Therefore, in HFPEF, the current recommendations are based on disease-oriented evidence, including pathophysiology, extrapolation of knowledge about other aspects of cardiovascular disease, data from small studies, and expert opinions. None of the treatment recommendations has been validated by RCTs. However, evidence is emerging that so far, effective drugs in HF with low LVEF are most likely to be equally effective in HF with preserved systolic function. Therefore, we will not separate HFLEF from HFPEF.

Pharmacological treatment of HF is directed at alleviating symptoms, treating congestion, preventing tachycardia, improving quality of life and survival. In addition, pharmacological treatment of HF with preserved systolic function is directed at normalizing blood pressure, promoting regression of LV hypertrophy, preventing tachycardia and maintaining atrial contraction.

### Diuretic therapy<sup>52</sup>

Loop diuretics work by blocking the sodium–potassium chloride transporter in the ascending loop of Henle. They are potent natriuretic agents with high ceiling efficacy, have short onset and duration of action, and are therefore best suited to the treatment of acute pulmonary oedema and HF with severe congestion. Because of being safe in renal failure, loop diuretics are also the diuretics of choice in patients with concomitant renal dysfunction. Thiazide diuretics interfere predominantly with sodium reabsorption in the central part of the distal tubule. They have longer onset and duration of action, and much milder natriuretic effect. They are therefore used clinically in mild CHF in ambulatory patients. Because of being nephrotoxic, thiazide diuretics are contra-indicated in HF patients with renal dysfunction. Torasemide has higher bioavailability when compared with oral furosemide as well as additional anti-aldosteronic effects.

In congested patients with HF, diuretics are extremely effective in relieving symptoms, reducing intracardiac pressures, and improving cardiac performance. Diuretics improve quality of life by providing relief from symptoms of HF. In non-congested patients, it is unclear whether the continued use of diuretics is useful. Continued use of diuretics may cause potentially detrimental vascular effects and neuroendocrine activation. The beneficial haemodynamic effects of chronic diuretic usage may outweigh the potentially adverse neuroendocrine stimulation in the non-congested patients who are already on angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors and beta-blockers. On the other hand, diuretic

withdrawal in stable patients may cause significant deterioration of haemodynamic parameters and worsening of HF. There is evidence supporting the notion that continuous diuretic therapy is needed for chronic therapy. It is possible, however, that if the patients had severe restriction of sodium intake, they could avoid diuretic therapy. Prolonged activation of the rennin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) may lead to progressive salt/water retention and peripheral vasoconstriction. Diuretics should be used in combination with ACE-inhibitors on the assumption that the ACE-inhibitor will suppress the adverse neuroendocrine effects of the diuretic. The effect of diuretic therapy on mortality as well as HF hospitalization has not been properly studied. The use of non-potassium-sparing diuretics may be associated with a significantly increased incidence of sudden, presumed arrhythmic, death.

Electrolyte imbalance is the most common adverse effect of chronic diuretic therapy. Biochemical abnormalities include hypokalaemia, hyponatraemia, hypomagnesaemia, hyperuricaemia, and metabolic alkalosis. Diuretic-associated hypokalaemia may increase the risk of arrhythmic mortality in patients.

### Renin–angiotensin–aldosterone system inhibition

The RAAS is one of the major mechanisms in transition from risk factor to overt HF as well as of the progression of the disease and its lethal complications. Therefore, RAAS inhibitors may be useful at different stages of the disease; all the way through from preventing the disease at the stage of risk factor, to slowing the progression of the disease, once LV dysfunction is established, to the prevention of death and hospitalization at a later stage.

Despite optimal therapy, patients with HF experience clinically meaningful disease progression. Optimal therapy is based essentially on potent inhibitors of the RAAS. It is recognized that this requires a combination of agents blocking, respectively, the three main components of this system: decreasing rennin production with a beta-blocker; limiting angiotensin-2 production with an ACE-inhibitor and/or blocking angiotensin-2 AT1 receptors with an angiotensin receptor blocker (ARB) and opposing aldosterone effects with a mineralocorticoid receptor antagonist.

### Angiotensin-converting enzyme inhibitors<sup>53</sup>

Angiotensin-converting enzyme inhibition improves survival, symptoms, functional capacity, and reduces hospitalization in patients with moderate and severe HF and LVSD. In a meta-analysis of 32 randomized trials comparing ACE inhibitors with placebo in HF patients, the pooled relative risk reduction in mortality was 17% when taking an ACE inhibitor. In the studies of LV function treatment trial (SOLVD treatment), 2569 patients with overt but stabilized HF and LVEF  $\leq$ 35%, the average benefit from enalapril was 2.44 months of extended life. The SOLVD trials both show that the size of benefit is correlated with the LVEF: in the lower risk higher LVEF group with a normalized annual mortality of up to 15% the relative risk of mortality with enalapril was 0.88 (95% CI 0.80–0.97). In the higher risk lower LVEF group with a normalized annual mortality rate of more than 15%, the relative risk was 0.64 (95% CI 0.51–0.81).

Angiotensin-converting enzyme inhibitors are recommended as first-line therapy in patients with reduced LV systolic function expressed as a subnormal LVEF, i.e. <40–45% with or without symptoms. They should be up-titrated to the dosages shown to be effective in the large, controlled trials in HF and not titrated based on symptomatic improvement alone. In patients who have had myocardial infarction and have LV dysfunction, ACE inhibitors provide an important benefit. In a meta-analysis of the four trials<sup>54</sup> in which more than 6000 patients were randomized after myocardial infarction with LV dysfunction to an ACE inhibitor or placebo, the risk ratio was 0.80 (95% CI 0.74–0.88). In the SOLVD trials, 65% of the patients included had had a myocardial infarction.

There is an improvement in symptoms and exercise tolerance when patients with symptomatic HF and a reported LVEF  $\leq$ 35% are given an ACE inhibitor. Angiotensin-converting enzyme inhibitors seem to be cost-effective since trials consistently show a reduction in admissions to hospital for progressive heart disease.

Although most evidence is derived from randomized trials of enalapril, no clinically important differences between the effectiveness of the various ACE inhibitors have been reported.

Before initiation of ACE inhibition, patients should have their blood pressure, renal function, and serum potassium measured. In the absence of fluid retention, ACE inhibitors should be given first. In patients with fluid retention, ACE inhibitors should be given together with diuretics. The dose of ACE inhibitors should always be initiated at the lower dose level and titrated to the target dose. When treatment is initiated, diuretics should be withheld for a brief period (at least 24 h) to allow any volume depletion to resolve. Because of the risk of hyperkalaemia, potassium supplements as well as potassium sparing diuretic drugs should be stopped in all patients who are being started on ACE inhibitors, regardless of the serum potassium concentration. These drugs may be restarted if the patient remains hypokalaemic on full therapeutic doses of ACE inhibitors. Potassium supplements should be considered only in patients with persistent low serum potassium concentration (<4.0 mmol/L). Potassium concentrations must be monitored a few days after drug initiation or up titration and until they are stable because of the risk of renal failure. Older age, severe LVSD, initial systolic blood pressure <100 mmHg, serum sodium <135 mmol/L and high doses of diuretic therapy are all risk factors for hypotension after the first dose of ACE inhibitors. In such conditions, patients may be considered for referral to hospital for assessment and supervised initiation of treatment. They should be given a small dose of a short-acting agent and monitored closely for 2 h. If the test dose is tolerated, they should be started on a small dose of a short-acting ACE inhibiting drug such as enalapril (2.5 mg twice daily) or captopril (12.5 mg three times daily). Patients who are not at high risk of hypotension after the first dose should be started on a small dosage of a drug such as enalapril (2.5 mg twice daily) or captopril (12.5 mg three times daily). Blood pressure, renal function, and serum potassium measurements should be repeated 1 week after initiation of treatment and again 1 week after each significant increase in dosage. Subsequently and in stable conditions, monitoring at least once a year seems appropriate. A mild to moderate rise in serum creatinine concentration of <50  $\mu$ mol/L is to be expected when patients are initiated on an ACE inhibitor. A larger rise in serum

creatinine as well as a serum potassium concentration of 5.5 mmol/L or more, or a documented fall in blood pressure when symptomatic (hypotension with dizziness or weakness), should lead to reassessment of volume status reassessed. The ACE inhibitor dose should be reduced or the drug discontinued. In patients who are hypovolaemic because of diuresis, the dose of any diuretic should be reduced and the ACE inhibitor may be tried again or re-up-titrated. Cough is common in patients taking these drugs, but it is also common in people with HF. Thus, patients who report cough while taking ACE inhibitors should be evaluated to see whether this resulted from pulmonary congestion before stopping treatment is considered. If cough is definitely traced to the ACE inhibitor use, patients should be changed to an ARB.

The implementation of these simple guidelines is far from optimal. In real life, ACE inhibitors are under prescribed, and/or prescribed at smaller than optimal doses. It is still a challenge to apply this therapy to the majority of patients.

In HF patients with preserved systolic function, ACE inhibitors cause regression of LV hypertrophy, decrease blood pressure, and prevent or modify cardiac remodelling; these actions provide strong theoretical support for the use of these agents in patients with diastolic dysfunction. So far, there have been few studies of ACE inhibitors in patients with diastolic dysfunction. In trials of hypertensive patients at high risk of and most likely with a certain degree of diastolic dysfunction, ACE inhibitors decreased the rate of new HF events as well as hospitalization for HF. This was the case in HOPE<sup>55</sup> which included high-risk patients, and in EUROPA<sup>56</sup> which included patients with coronary artery disease. Respectively, in these trials, ramipril up to 10 mg daily and perindopril up to 8 mg daily were effective in reducing HF events. In both trials, HF and LVSD patients were excluded. In the remainder of hypertension trials, evidenced by the recent meta-analysis,<sup>57</sup> ACE inhibitors prevent new onset HF better than calcium channel blockers, diuretics, and first-generation beta-blockers.

The Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) is the largest trial of perindopril in patients with diastolic failure.<sup>58</sup> It aimed to assess the potential benefits of perindopril (2–4 mg) vs. placebo to treat CHF in elderly people, in the absence of any major left ventricular systolic dysfunction. Patients had an LVEF of  $\geq$ 45% and were hospitalized for HF within the last 3 months. The trial had insufficient power and was fraught with many protocol violations. In the first year, when most patients were on assigned therapy, perindopril improved symptoms and exercise capacity, reduced hospitalizations for HF, and reduced total and CV hospital bed-days.

The large majority of conditions associated with LV diastolic dysfunction are compelling indications for ACE inhibitor therapy. This includes hypertension, diabetes, LV hypertrophy, and coronary artery disease. ACE inhibitor therapy is, thus, indicated throughout the spectrum of HF from preserved systolic function to asymptomatic and symptomatic NYHA class I to IV systolic HF.

### AT1 receptor blockers<sup>59</sup>

Results of experimental work, confirmed by the findings of the RESOLVD pilot trial, have shown that inhibition of the effects of angiotensin-2 requires a combination of ACE inhibition and AT1

receptor blockade.<sup>60</sup> ValHeFT<sup>61</sup> and more recently the CHARM-added trial<sup>62</sup> have confirmed that addition to conventional therapy, including an ACE inhibitor, of valsartan up to 360 mg daily or of candesartan up to 32 mg daily, respectively, produced further reduction in CV mortality and morbidity. Results were most remarkable on the reduction of HF hospitalization. Guidelines for management of CHF patients advise adding valsartan or candesartan to conventional treatment including an ACE inhibitor, in symptomatic patients.<sup>8</sup>

Substudies of ValHeFT provided interesting results on the potential mechanisms of the beneficial effects of valsartan.<sup>8</sup> It provides sustained reductions in BNP and prevents substantial increases in plasma norepinephrine and plasma aldosterone over time, produces improvements in LV function, and reverses LV remodelling.

Although renal tolerance of ARBs is not superior to that of ACE inhibitors, cough is specific to ACE inhibitors and is the most frequent cause of ACE inhibitor therapy discontinuation. Results of a subgroup analysis of ValHeFT<sup>61</sup> and of the CHARM-alternative trial<sup>62</sup> demonstrated that the use of valsartan or of candesartan, in patients with CHF intolerant to ACE inhibitors, produced substantial clinical benefit on survival and CV hospitalization. Therefore, ARBs may offer a safe and effective alternative to ACE inhibitors in CHF patients intolerant to ACE inhibitors.

Taken together, the results of trials with ARBs suggest that they may be used alternatively to ACE inhibitor therapy in CHF patients intolerant to ACE inhibitors. Valsartan and candesartan may also be used in addition to ACE inhibitors and to other conventional treatments in symptomatic patients with CHF.

In patients with acute myocardial infarction and HF ELITE II and OPTIMAAL trials could not conclude the non-inferiority of losartan 50 mg once a day, compared with captopril 150 mg/day.<sup>63</sup> This result is interpreted as being related to the use of a low and ineffective dose of losartan. On the other hand, VALIANT<sup>64</sup> enrolled 14 703 patients with acute myocardial infarction complicated by HF, LV dysfunction or both and has shown that valsartan 160 mg b.i.d was as effective as a proven dose of captopril in reducing the risk of death and the risk of CV death, non-fatal infarction, or HF. As expected, valsartan produced significantly less cough, skin rash, and taste disturbances than did captopril. The evidence from VALIANT is that valsartan is a clinically effective alternative to an ACE inhibitor. VALIANT has also shown that combining valsartan with a proven dose of captopril produced no further reduction in mortality and more adverse drug events. Therefore, in acute myocardial infarction HF, it may be better to use valsartan or an ACE inhibitor, but not a combination of the two. It is unknown whether there are clinically important differences between the effectiveness of the various ARBs. So far, data are available from clinical trials only for valsartan and candesartan. Because they share a common mechanism of action, ARBs should be used with the same caution as ACE inhibitors with respect to their effects on blood pressure, renal function, and serum potassium (see above). The dose of ARBs should always be initiated at a low dose and titrated to the target dose or maximum tolerated dose.

In HF patients with preserved systolic function, ARBs cause regression of LV hypertrophy, decrease blood pressure, and

prevent or modify cardiac remodelling; these actions provide strong theoretical support for the use of these agents in patients with diastolic dysfunction. The LIFE trial<sup>65</sup> included hypertensive patients with LV hypertrophy. In subgroups of patients at high risk of and most likely having a certain degree of diastolic dysfunction, i.e. diabetic patients and patients with isolated systolic hypertension, losartan 100 mg was superior to atenolol in reducing the occurrence of HF events.

The CHARM-Preserved trial studied the effect of candesartan up to 32 mg daily in patients with preserved systolic function and with an HF hospitalization within 1 year before inclusion.<sup>64</sup> After an average of 36.6 months follow-up, the study found no difference in cardiovascular mortality, but a small decrease in hospitalization for worsening HF among patients taking candesartan compared with placebo. The Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function study has evaluated the utility of irbesartan in patients with diastolic HF and failed to show a significant benefit of ARB therapy.<sup>66</sup>

### Aldosterone antagonists

Aldosterone promotes sympathetic activation, para-sympathetic inhibition, myocardial and vascular fibrosis, baroreceptor dysfunction, and vascular damage, and impairs arterial compliance. All classical RAAS inhibitors, even when used in combination, do not efficiently block the aldosterone system. This is also true of the new rennin inhibitors, the value of which, over or in addition to the other RAS inhibitors, is unclear.

In NYHA class III to IV CHF of any aetiology, spironolactone should be added to conventional therapy, including ACE inhibitors. The RALES trial<sup>67</sup> has shown that an average dose of 25 mg is usually well tolerated and produces a decrease in hospitalization rate and all-cause mortality as well as sudden death rate. The benefit from spironolactone is consistent in a large variety of subgroups and is independent from the presence of fluid retention. However, patients with an important degree of cardiac fibrosis seem to benefit most from therapy.<sup>68</sup>

Whether patients with milder HF may benefit from antialdosterone therapy remains open to investigation. The use of non-potassium sparing diuretics in hypertension and in HF increases, while the use of potassium sparing diuretics decreases the risk of sudden death; therefore, aldosterone antagonists should thus be recommended in combination with diuretic therapy.

More specifically, because aldosterone has an important pathophysiological role in the initial stage as well as during the progression of HF, it is very likely that antialdosterone therapy may be effective in preventing as well as slowing the progression of LV dysfunction and preventing asymptomatic HF from being symptomatic.

Thus, areas where the use of aldosterone antagonists may be of benefit and which should be investigated with proper clinical trials are: mild HF, HF with preserved systolic function, and early stages of cardiac remodelling where limitation of extracellular matrix turnover with aldosterone antagonists at low doses without haemodynamic effects may be useful in preventing HF.<sup>69</sup>

Spironolactone should not be used when serum creatinine exceeds 250 mmol/L. Serum potassium and creatinine need to be monitored 1 week and 1 month after drug initiation and after

each dose escalation. Spironolactone is to be initiated at a low dose of 12.5 mg once a day and up-titrated to 25 mg once a day, which is the maintenance dose in the majority of patients. This may be increased to the maximum dose of 50 mg in patients still symptomatic and with normal serum potassium.

In recent reports of patients with CHF, the use of spironolactone in clinical practice has been associated with a relatively high incidence of serious hyperkalaemia resulting in renal failure, the need for dialysis, and death.<sup>70</sup> However, in these reports, patients with renal dysfunction often were not excluded, serum potassium was not closely monitored, and the dose of spironolactone was not reduced if serum potassium increased to  $>5.5$  mmol/L and was not discontinued if serum potassium was  $>6.0$  mmol/L. It should also be noted that many of these patients who developed hyperkalaemia in clinical practice after starting spironolactone were older than those entered into RALES and, therefore, serum creatinine may not have accurately reflected the severity of renal dysfunction. Therefore, it is prudent to determine the estimated glomerular filtration rate before beginning an aldosterone blocker, especially in elderly patients.

Gynecomastia may occur in as many as 10% of the patients. It is usually well tolerated, but pain may lead to drug discontinuation.

Erectile dysfunction, amenorrhea, disturbance of menses are other steroid-related adverse events. These are less frequent and usually not relevant in elderly HF patients.

The results of the Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and SURvival Study (EPHESUS) have important implications for the treatment of patients with systolic left ventricular dysfunction and acute myocardial infarction.<sup>68</sup> The major inclusion criteria in EPHESUS were documented acute myocardial infarction, LVEF  $\leq 40\%$ , and clinical symptoms of HF (not required in diabetic patients); revascularization was allowed if the patient was stable before randomization. Treatment with eplerenone resulted in a 23% reduction in total mortality ( $P = 0.001$ ), a 16% reduction in cardiovascular mortality and hospitalization ( $P = 0.002$ ), a 26% reduction in sudden cardiac death ( $P = 0.021$ ), and a 14% reduction in HF mortality/HF hospitalizations ( $P = 0.06$ ) compared with placebo.

Positive results from this trial suggest that adding selective aldosterone blockade to other RAAS inhibitors, including ACE inhibitors/ARBs and beta-blockers, in high-risk patients may further improve survival and cardiovascular morbidity and mortality in post-myocardial infarction patients with symptoms of congestive HF. This is to be contrasted with the lack of benefit of adding an ARB to ACE inhibitor plus beta-blocker therapy.

Treatment with eplerenone is to be initiated as early as possible in patients with HF and low LVEF during the acute phase of infarction after blood pressure, creatinine clearance, and serum potassium are assessed. The starting dose is 25 mg once a day, which may be up-titrated in a single step after 4 weeks to 50 mg/day. Eplerenone is contraindicated in patients with serum potassium  $>5.5$  mmol/L or a glomerular filtration rate  $\leq 30$  mL/min. Serum potassium should be monitored before initiation, at 1 week, 1 month, and then every 3–6 months. If serum potassium increases to  $>5.5$  mmol/L, the dose of medication should be reduced by 50%; if serum potassium increases to  $>6.0$  mmol/L without a precipitating factor such as the use of a non-steroidal

anti-inflammatory drug, a cyclooxygenase-2 inhibitor, or a potassium supplement, eplerenone should be discontinued. In patients with an estimated glomerular filtration rate between 30 and 60 mL/min and in patients with diabetes, including those with proteinuria, serum potassium should be monitored even more closely than normally recommended, as risk of hyperkalaemia increases with declining renal function.

## Device therapy for heart failure

In this *EP-Europace* Supplement, other articles address issues related to HF and device therapy.

Implanted biventricular pacemakers (CRT) with or without ICD improve survival and morbidity in patients with CHF, low LVEF, and wide QRS complex, who are optimally treated with pharmacological agents. Correspondingly, ICDs improve survival. There is only limited evidence in favour of device treatment in certain patient subgroups, such as the impact of ICD on outcomes in patients with reduced LVEF in NYHA class I or IV HF. Similarly, limited evidence exists for CRT in patients with only modest QRS prolongation or only modestly reduced LVEF. Despite evidence for a beneficial effect of device therapy in CHF, only a minority of eligible patients are currently offered these options.<sup>71</sup> New trials are exploring the use of the device therapy in milder HF patients at the time of an acute decompensation of CHF. The advantages of combining CRT with ICD in HF patients having an ICD indication are being explored in the MADIT-CRT and the RAFT trials.

## Acute heart failure therapy

There is an unmet need for new pharmacological agents for the early management of acute HF that may improve both short- and long-term outcomes. So far, therapies commonly used for the treatment of AHFS present some well-known limitations and have been associated with an early increase in the risk of death. Innovative therapies with new mechanisms of action may safely and effectively reduce pulmonary congestion or improve cardiac performance in acute HF patients. In spite of promising findings, no new agent has demonstrated a clear benefit in terms of long-term clinical outcomes compared with placebo or conventional therapies.<sup>72</sup> Therefore, guidelines for the treatment of acute HF are not evidence based.<sup>8</sup> There is intense development of new agents specifically designed for acute HF, with several ongoing trials, and much discussion among experts and regulatory bodies about phase III clinical trial endpoints.<sup>73</sup>

## Perspective

Changes in the population age structure are anticipated in most developed countries, with large increases in the number of very elderly people who are those at greatest risk of developing HF. The survival of patients with HF has, finally, started to improve and hospital admission rates are declining. The incidence of myocardial infarction, the single most powerful predictor of future HF, is falling. However, survival after myocardial infarction is increasing. With the ageing of the population and decline in

mortality of other forms of cardiovascular diseases, it is likely that the incidence of HF and its impact on public health will continue to increase. Research has been very effective in delivering major advances in therapy of CHF with low LVEF. This includes a number of drugs, mainly acting through inhibition of the RAAS. Device therapy adds to the benefit of drug therapy in CHF with low LVEF. Two major areas with the greatest unmet needs are acute HF and HFPEF; these two being the next frontiers in HF research.

**Conflict of interest:** none declared.

## References

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**:1115–40.
- Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994; **84**:20–8.
- Cleland JG, Coletta AP, Clark AL, Cullington D. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2009: ADMIRE-HF, PRIMA, STICH, REVERSE, IRIS, partial ventricular support, FIX-HF-5, vagal stimulation, REVIVAL-3, pre-RELAX-AHF, ACTIVE-A, HF-ACTION, JUPITER, AURORA, and OMEGA. *Eur J Heart Fail* 2009; **11**:622–30.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; **355**:260–9.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; **29**:339–47.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; **355**:251–9.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**:2101–13.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; **29**:2388–442.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; **115**:e69–e171.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; **93**:1137–46.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *J Am Med Assoc* 2003; **289**:194–202.
- 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**:447–55.
- Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; **117**:2544–65.
- Remme WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J* 2005; **26**:2413–21.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**:1397–402.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *J Am Med Assoc* 2004; **292**:344–50.
- Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007; **12**:91–5.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; **102**:1126–31.
- Reitsma JB, Mosterd A, de Craen AJ, Koster RW, van Capelle FJ, Grobbee DE et al. Increase in hospital admission rates for heart failure in The Netherlands, 1980–1993. *Heart* 1996; **76**:388–92.
- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004; **25**:300–7.
- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990–1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001; **22**:209–17.
- Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002; **87**:75–6.
- Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2009; **169**:708–15.
- Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Exercise ventilation inefficiency and cardiovascular mortality in heart failure: the critical independent prognostic value of the arterial CO<sub>2</sub> partial pressure. *Eur Heart J* 2005; **26**:472–80.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; **27**:65–75.
- Rautaharju PM, Prineas RJ, Wood J, Zhang ZM, Crow R, Heiss G. Electrocardiographic predictors of new-onset heart failure in men and in women free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis in Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol* 2007; **100**:1437–41.
- Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Naruke T et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J* 2008; **72**:364–9.
- Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* 2005; **10**:71–8.
- Faller H, Steinbuechel T, Stork S, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE. Impact of depression on quality of life assessment in heart failure. *Int J Cardiol* 2009; Epub ahead of print 21 January 2009, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.093.
- Fagnani F, Buteau L, Virion JM, Briancon S, Zannad F. [Management, cost and mortality of a cohort of patients with advanced heart failure (the EPICAL study)]. *Therapie* 2001; **56**:5–10.
- Trogdon JG, Finkelstein EA, Nwaise IA, Tangka FK, Orenstein D. The economic burden of chronic cardiovascular disease for major insurers. *Health Promot Pract* 2007; **8**:234–42.
- Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 2008; **26**:447–62.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; **119**:e21–e181.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Mertes PM, Villemot JP, Alla F 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**:734–42.
- Blair JE, Zannad F, Konstam MA, Cook T, Traver B, Burnett JC Jr et al. Continental differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**:1640–8.
- Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**:905–18.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; **28**:2539–50.

38. Aurigemma GP. Diastolic heart failure—a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* 2006;**355**:308–10.
39. Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP *et al*. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006;**166**:112–8.
40. Gheorghiadu M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA *et al*. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;**112**:3958–68.
41. Zannad F. Acute heart failure syndrome: the ‘Cinderella’ of heart failure research. *Eur Heart J Suppl* 2005;**7**:B8–B12.
42. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G *et al*. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:384–416.
43. Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghiadu M. The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;**11**:135–9.
44. Gheorghiadu M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;**96**:11G–17G.
45. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K *et al*. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *J Am Med Assoc* 2007;**297**:1319–31.
46. 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**:398–405.
47. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 2007;**28**:2449–55.
48. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC Jr *et al*. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Med Assoc* 2008;**299**:2656–66.
49. Wasylich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta analysis. *Intern Med J* 2009; Epub ahead of print 21 May 2009, doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01991.x.
50. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;**69**:1570–3.
51. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:197–204.
52. Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *Eur Heart J* 2005;**26**:644–9.
53. Thomas S, Geltman E. What is the optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose in heart failure? *Congest Heart Fail* 2006;**12**:213–8.
54. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;**97**:2202–12.
55. The HOPE study investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996;**12**:127–37.
56. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998;**19**Suppl Jj52–J55.
57. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008;**26**:1477–86.
58. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M *et al*. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP–CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:211–7.
59. Shibata MC, Tsuyuki RT, Wiebe N. The effects of angiotensin-receptor blockers on mortality and morbidity in heart failure: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2008;**62**:1397–402.
60. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J *et al*. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;**100**:1056–64.
61. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667–75.
62. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL *et al*. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;**362**:767–71.
63. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;**360**:752–60.
64. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP *et al*. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–906.
65. Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H *et al*. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens* 1997;**10**(Pt 1): 705–13.
66. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR *et al*. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;**359**:2456–67.
67. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A *et al*. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**: 709–17.
68. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B *et al*. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309–21.
69. Zannad F, Alla F, Doussset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* 2000;**102**:2700–6.
70. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A *et al*. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;**351**:543–51.
71. Swedberg K, Cleland J, Cowie MR, Nieminen M, Priori SG, Tavazzi L *et al*. Successful treatment of heart failure with devices requires collaboration. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:1229–35.
72. De Luca L, Mebazaa A, Filippatos G, Parissis JT, Bohm M, Voors AA *et al*. Overview of emerging pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:201–13.
73. Gheorghiadu M, Adams KF, Cleland JG, Cotter G, Felker GM, Filippatos GS *et al*. Phase III clinical trial end points in acute heart failure syndromes: a virtual roundtable with the Acute Heart Failure Syndromes International Working Group. *Am Heart J* 2009;**157**:957–70.

# LISTE DES PUBLICATIONS

## *Articles publiés ou soumis*

- 1: Zuily S, Jourdain P, Decup D, **Agrinier N**, Loiret J, Groshens S, Funck F, Bellorini M, Juillière Y, Alla F. Impact of heart failure management unit on heart failure-related readmission rate and mortality. Arch Cardiovasc Dis. 2010 ; 103(2):90-6.
- 2: Zannad F, **Agrinier N**, Alla F. Heart failure burden and therapy. Europace. 2009; 11 Suppl 5:v1-9.
- 3: **Agrinier N**, Thilly N, Boivin JM, Dousset B, Alla F, Zannad F. Prognostic value of serum PIIINP, MMP1 and TIMP1 levels in hypertensive patients: a community-based prospective cohort study. Fundam Clin Pharmacol. 2012 Jun 10.
4. **Agrinier N**, Altieri C, Alla F, Jay N, Dobre D, Thilly N, Zannad F. Effectiveness of a multidimensional home nurse led heart failure disease management programme - A French nationwide time-series comparison. Int J Cardiol. 2013 (Manuscript number : IJC-D-13-01217, accepté pour publication le 29 mai 2013)
5. Schockmel M, **Agrinier N**, Thilly N, Jourdain P, Alla F, Eicher JC, Coulon P, Druelle J, Mulak G, Danchin N, Juillière Y. Socioeconomic factors associated with mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Prev Cardiol 2013 (Manuscript Number : EJPC-D-13-00015)

## *Communications Orales ou Affichées*

- 1 : Zuily S, Jourdain P, Decup D, **Agrinier N**, Loiret J, Groshens D, Funck F, Bellorini M, Juillière Y, Alla F. Heart failure intensive management in heart failure clinic dramatically reduces HF-related readmission rate within the one year following the first admission for heart failure. In: Printemps de la cardiologie, 11-13 juin 2009, Nancy.
- 2 : Jourdain P., Zuily S., Decup D., **Agrinier N.**, Groshens S., Juillière Y., Alla F.. Ten-year in-hospital mortality trend for patients hospitalized for heart failure in a single French heart failure clinic. In: Journées Européennes de la SFC 2010 (Paris). Arch Cardiovasc Dis. 2010;2(S1):23.
- 3 : **Agrinier N**, Thilly N, Zannad F, Boivin J-M, Gasté P, Dousset B, Alla A. Valeur pronostique sur les événements cardiovasculaires et le décès des biomarqueurs sériques du renouvellement de la matrice extracellulaire cardiaque dans l'hypertension artérielle. In: 6ème journée Claude Huriet de la recherche biomédicale, 17 décembre 2010, Nancy.
- 4 : **Agrinier N**, Alla F, Jay N, Altieri C, Dobre D, Mahaut G, Thilly N, Zannad F. Evaluation de l'impact clinique et économique d'une prise en charge de l'insuffisance cardiaque en réseau régional : apport de l'épidémiologie observationnelle quand l'essai est impossible. In: 6ème conférence d'épidémiologie clinique, 09-11 mai 2012, Lyon, France.
- 5 : **Agrinier N**, Altieri C, Alla F, Jay N, Dobre D, Thilly N, Zannad F. The ICALOR home-nurse led disease management programme in heart failure prevents hospital readmission: a French nationwide time-series comparison. In : European Heart Journal (2012) 33 (Abstract Supplement), 159-160