



Thèse

2023

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Les étiologies de l'insuffisance cardiaque : classification et pronostic

---

Bolli, Lucie

### How to cite

BOLLI, Lucie. Les étiologies de l'insuffisance cardiaque : classification et pronostic. Doctoral Thesis, 2023. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:174006](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:174006)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:174006>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:174006](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:174006)



**Section de médecine clinique**

Département de médecine

Service médecine interne générale

Thèse préparée sous la direction du Docteur Carballo Sebastian et du Professeur Serratrice

---

## **" Les étiologies de l'insuffisance cardiaque : classification et pronostic "**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Lucie BOLLI**

Lancy (GE)

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Remerciements</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Remarques préliminaires</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Résumé</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>8</b>
5.1	Épidémiologie .....	8
5.1.1	Prévalence et incidence .....	8
5.1.2	Hospitalisation.....	8
5.1.3	Mortalité .....	8
5.1.4	Coûts.....	8
5.1.5	Caractéristiques des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë.....	9
5.2	Définitions et diagnostic .....	9
5.2.1	Insuffisance cardiaque, définition .....	9
5.2.2	Insuffisance cardiaque chronique, diagnostic .....	10
5.2.3	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée .....	12
5.2.4	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche modérément diminuée.....	13
5.2.5	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée .....	13
5.2.6	Classification NYHA .....	14
5.2.7	Examens complémentaires .....	14
5.2.8	Insuffisance cardiaque aiguë, définition et diagnostic .....	14
5.3	Physiologie cardiaque : quelques rappels.....	15
5.3.1	Débit cardiaque .....	15
5.3.2	Loi de Frank-Starling .....	15
5.3.3	Contrôle hormonal .....	15
<b>6</b>	<b>Traitements de l'insuffisance cardiaque chronique</b> .....	<b>16</b>
6.1	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, traitement médicamenteux .....	16
6.1.1	Recommandations de classe I :.....	16
6.2	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, traitement non- médicamenteux .....	16
6.2.1	Recommandations de classe I :.....	16
6.3	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche modérément diminuée .....	17
6.4	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.....	17

<b>7</b>	<b>Pronostic.....</b>	<b>18</b>
7.1	Présentation clinique.....	18
7.2	Bilan biologique.....	18
7.3	Comorbidités et antécédents .....	18
7.4	Traitements.....	19
7.5	Facteurs précipitants.....	19
7.6	Etiologies .....	19
7.7	Scores .....	20
<b>8</b>	<b>Etiologies et élaboration des critères diagnostics .....</b>	<b>21</b>
8.1	Définition et nomenclature .....	21
8.2	Prévalence.....	21
8.3	Classification .....	23
8.3.1	Classification actuelle.....	23
8.3.2	Classification pour le registre de l'insuffisance cardiaque, méthodologie .....	23
8.4	Cardiopathie ischémique .....	24
8.4.1	Prévalence ciblée.....	24
8.4.2	Définition .....	24
8.4.3	Physiopathologie.....	25
8.4.4	Critères diagnostiques .....	26
8.5	Cardiopathie Hypertensive.....	26
8.5.1	Prévalence ciblée.....	26
8.5.2	Définition .....	26
8.5.3	Physiopathologie.....	26
8.5.4	Critères diagnostiques .....	28
8.6	Cardiopathie rythmique.....	28
8.6.1	Définition .....	28
8.6.2	Physiopathologie.....	28
8.6.3	Critères diagnostiques .....	28
8.7	Cardiopathie valvulaire .....	29
8.7.1	Prévalence et incidence.....	29
8.7.2	Définition .....	29
8.7.3	Sténose aortique.....	29
8.7.4	Insuffisance aortique .....	30
8.7.5	Sténose mitrale .....	31
8.7.6	Insuffisance mitrale.....	31
8.7.7	Insuffisance tricuspidiennne .....	32
8.8	Autres étiologies de l'insuffisance cardiaque.....	32
8.8.1	Cardiomyopathie toxique.....	32
8.8.2	Cardiopathie sur hypertension artérielle pulmonaire.....	32
8.8.3	Autres cardiopathies/cardiomyopathies .....	33
<b>9</b>	<b>Registre de l'insuffisance cardiaque .....</b>	<b>35</b>
9.1	Patients.....	35
9.2	Issues cliniques .....	35

9.3 Statistiques.....	35
<b>10 Résultats .....</b>	<b>36</b>
10.1 Prévalence.....	36
10.2 Pronostic.....	36
<b>11 Discussion .....</b>	<b>41</b>
11.1 Prévalence.....	41
11.2 Pronostic .....	41
11.3 Force et limitations .....	42
<b>12 Conclusion.....</b>	<b>43</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>44</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>45</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>46</b>

# 1 Remerciements

Je remercie chaleureusement le docteur Carballo Sebastian pour son soutien, son expertise clinique et en recherche qui m'ont guidé au long de ce travail.

Toute ma reconnaissance va au service de médecine interne générale des HUG et à son chef de service le Professeur Reny Jean-Luc, qui m'ont donné l'opportunité de travailler durant 6 mois comme interne de recherche clinique sur le registre de l'insuffisance cardiaque. Je remercie également le docteur Stirnemann Jérôme pour son aide inestimable pour les analyses statistiques, Mme Mann Tamara qui a poursuivi minutieusement la récolte de données et rendu ce travail possible et le Professeur Serratrice Jacques qui a accepté de me soutenir dans la réalisation de cette présente thèse.

# 2 Remarques préliminaires

Lors des 6 mois de recherche clinique que j'ai effectué sur le registre de l'insuffisance cardiaque aux HUG sous la supervision du docteur Carballo Sebastian, j'ai constaté une variabilité diagnostique sur l'étiologie de l'insuffisance cardiaque chronique sous-jacente à la décompensation cardiaque aiguë, selon l'équipe médicale en charge. Dans la littérature, la classification des étiologies est dans la majorité des cas subjective à l'investigateur, sans critères précis définis. En corollaire à ces constatations, les données existantes sur la prévalence des différentes étiologies sont inconstantes et leur pronostic que partiellement établi. Nous avons donc recherché des critères pour classer les différentes étiologies de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients du registre afin d'obtenir des données sur la prévalence et le pronostic par étiologie.

Cette thèse est constituée d'une première partie qui s'intéresse aux aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques déjà connus de l'insuffisance cardiaque.

Les étiologies principales de l'insuffisance cardiaque et la sélection des critères diagnostiques seront présentées dans la deuxième partie de la thèse. Nous acceptons une part de subjectivité dans cette classification, qui a néanmoins été réalisée en collaboration avec des personnes ayant de l'expérience dans le domaine de l'insuffisance cardiaque.

Ensuite, nous présenterons les résultats obtenus concernant la prévalence et le pronostic de ces différentes pathologies.

La thèse sera clôturée par une discussion et la liste des références bibliographiques.

### 3 Résumé

L'insuffisance cardiaque est responsable d'une morbi-mortalité encore très élevée dans le monde. La reconnaissance des facteurs qui influencent le pronostic est nécessaire pour la prise en charge. Bien que cette pathologie soit étudiée depuis de nombreuses années, l'impact de l'étiologie de l'insuffisance cardiaque chronique sur le pronostic n'est que partiellement établi. Dans la littérature, la distinction entre les différentes étiologies est majoritairement subjective à l'investigateur, limitant l'homogénéité des données connues.

Notre objectif a été de clarifier si l'étiologie de l'insuffisance cardiaque est un facteur pronostique en soi. Nous avons sélectionné des critères permettant de catégoriser les étiologies et les avons appliqués au registre de l'insuffisance cardiaque aiguë, qui regroupe des patients hospitalisés aux HUG pour insuffisance cardiaque aiguë décompensée avec un suivi jusqu'à 3 ans. Nos analyses suggèrent que la cardiopathie valvulaire est associée à un plus mauvais pronostic que les autres étiologies. Un suivi rapproché est donc préconisé chez ces patients.

La recherche dans ce domaine pourrait être poursuivie en appliquant et affinant ces critères à plus large échelle, ce qui permettrait d'appuyer ces résultats et d'analyser le pronostic des pathologies plus rares.

## 4 Liste des abréviations

ARA	Antagoniste du récepteur de l'aldostérone
BNP	Peptide natriurétique
ESC	Société européenne de cardiologie
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
NT-Pro-BNP	Fragment du BNP
iSGLT2	Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2

# 5 Introduction

## 5.1 Épidémiologie

### 5.1.1 Prévalence et incidence

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé mondiale affectant environ 26 millions de personnes dans le monde.<sup>3</sup>

La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans les pays développés est de 1 à 2,5 % avant 70 ans.<sup>4-6</sup> La prévalence augmente avec l'âge, jusqu'à 10-15 % chez les personnes âgées de plus de 75 ans.<sup>5,7</sup> Le risque de développer une insuffisance cardiaque au long de sa vie à 55 ans est de 28 % chez les femmes et de 33 % chez les hommes.<sup>8,9</sup> La prévalence de l'insuffisance cardiaque est moindre chez les femmes par rapport aux hommes jusqu'à 79 ans puis devient supérieure dès l'âge de 80 ans.<sup>8,10</sup> Aux États-Unis, on attend une augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque de 46 % entre 2012 et 2030, 8 millions de personnes atteintes et un coût de 63 milliards.<sup>11,12</sup>

### 5.1.2 Hospitalisation

Le taux d'hospitalisations lié à l'insuffisance cardiaque aiguë comme diagnostic principal aux États-Unis et en Europe s'élève à 1-2 %.<sup>3</sup> Le taux de réadmission à 60-90 jours de la sortie est de 10-30 %.<sup>13</sup> La durée de séjour est de 4 à 23 jours.<sup>3</sup>

### 5.1.3 Mortalité

La mortalité liée à l'insuffisance cardiaque reste très élevée malgré l'amélioration de la prise en charge. Après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë, le taux de mortalité intra-hospitalier est de 4-12 %, d'environ 20 % à 1 an chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë ou chronique.<sup>14-16</sup> Le taux de mortalité à 5 ans du diagnostic d'insuffisance cardiaque est de 50 %.<sup>2</sup>

### 5.1.4 Coûts

Les dépenses liées à l'insuffisance cardiaque s'élèvent à 108 milliards dans le monde, avec une majorité due aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë.<sup>17</sup>

### **5.1.5 Caractéristiques des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë**

Les caractéristiques des patients hospitalisés pour une décompensation cardiaque sont bien résumées dans : « The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure » qui regroupe différents registres de patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë entre 2001 et 2011. L'âge moyen des patients est de 70-75 ans, 40-50 % sont des femmes. Concernant les comorbidités fréquentes, plus de la moitié des patients ont une maladie coronarienne, 70 % une hypertension artérielle, 40 % une fibrillation auriculaire. Un patient sur trois a une insuffisance rénale chronique, un sur trois un diabète mellitus et un sur trois une BPCO.<sup>3</sup>

## **5.2 Définitions et diagnostic**

### **5.2.1 Insuffisance cardiaque, définition**

L'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe causé par une altération structurelle et/ ou fonctionnelle du cœur dans lequel le débit cardiaque est réduit et /ou les pressions de remplissage cardiaques élevées, engendrant typiquement une symptomatologie de fatigue, dyspnée et des signes cliniques associés.

On distingue l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée, FEVG  $\geq 50$  % et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, FEVG  $\leq 40$  %. Une nouvelle définition inclus une troisième catégorie : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément diminuée : FEVG entre 41-49 %, souvent associée dans les études à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée ou diminuée plutôt qu'évaluée à part.<sup>17</sup>

La prévalence de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée a progressivement augmenté durant les dernières décennies pour atteindre plus de 50 % de toutes les insuffisances cardiaques.<sup>18,19</sup> En comparaison avec le patient avec une FEVG diminuée, le patient avec une FEVG préservée est typiquement plus âgé, plus souvent de sexe féminin, avec les comorbidités suivantes : hypertension, insuffisance rénale et fibrillation auriculaire. Un antécédent d'infarctus du myocarde est moins fréquent chez ces derniers.<sup>20</sup>

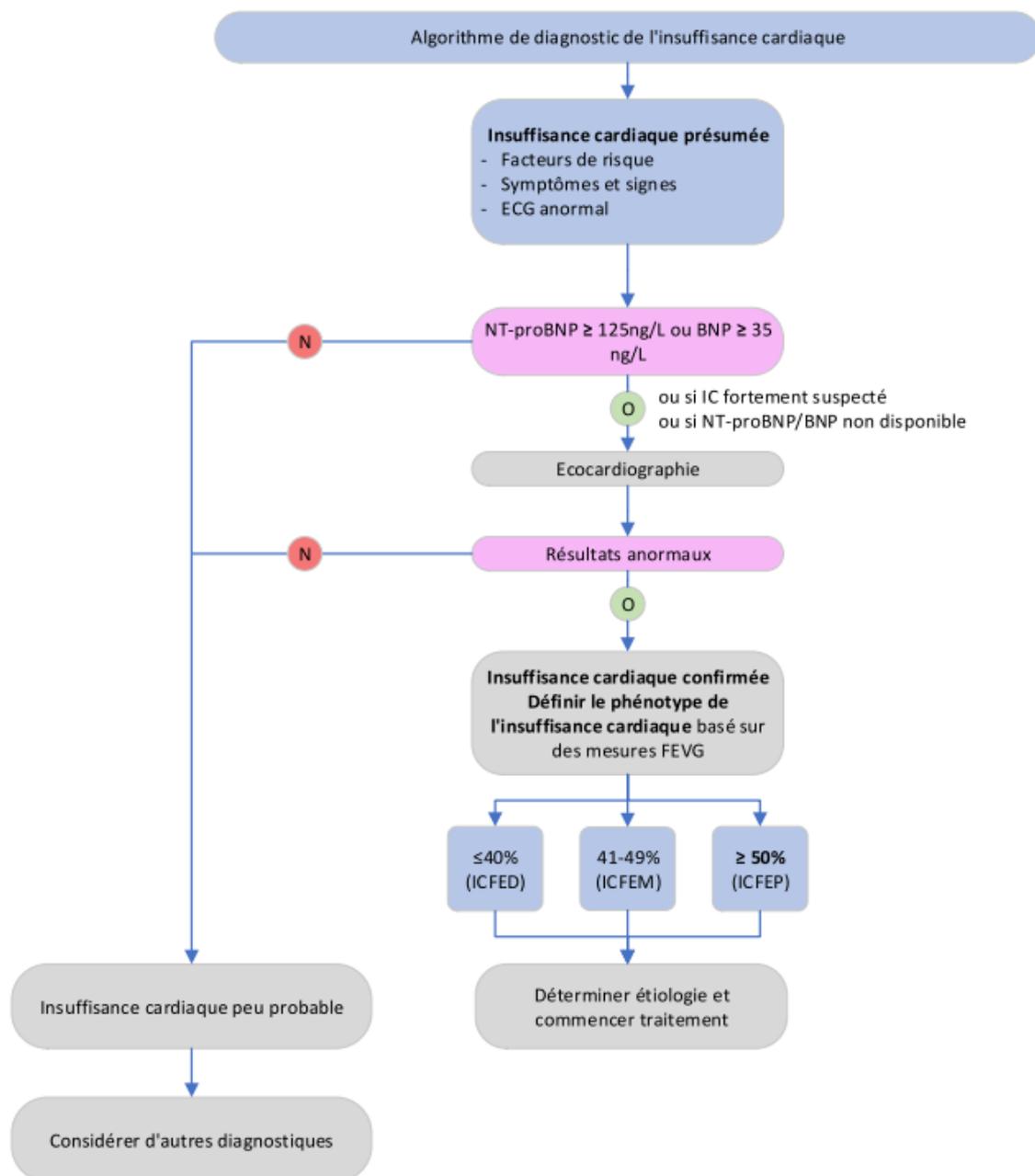
## 5.2.2 Insuffisance cardiaque chronique, diagnostic

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque est avant tout clinique. Les signes et symptômes typiques sont démontrés dans le Tableau 1.

Symptômes	Signes
<b>Typiques</b>	<b>Plus spécifiques</b>
Dyspnée Orthopnée Dyspnée paroxystique nocturne Tolérance à l'exercice réduite Fatigue Augmentation du temps de récupération post-effort Enfllement des chevilles	Turgescence jugulaire Reflux hépato-jugulaire 3ème bruit cardiaque (galop) Déplacement latéral de l'apex
<b>Moins typiques</b>	<b>Moins spécifiques</b>
Toux nocturne Respiration sifflante Perte d'appétit Confusion Dépression Palpitations Vertiges Syncope Orthopnée	Prise de poids > 2kg/semaine Perte de poids (IC avancée) Cachexie Murmure cardiaque Œdème périphérique Râles pulmonaires crépitants Pression artérielle pincée Tachycardie Pouls irrégulier Tachypnée Respiration de Cheyne Strokes Hépatomégalie Ascite Extrémités froides Oligurie Hypoventilation et matité à la percussion base pulmonaires (épanchement pleural)

TABLEAU 1: SYMPTÔMES ET SIGNES TYPIQUES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE. ADAPTÉ DE<sup>21</sup>

Chez un patient présentant ces éléments, la présence de facteurs de risques (hypertension artérielle, maladie ischémique, diabète, insuffisance rénale chronique, consommation d'alcool abusive, chimiothérapie cardiotoxique) et d'un ECG anormal seront à rechercher et orienteront vers le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Un algorithme de dépistage de l'insuffisance cardiaque chronique est proposé par l'ESC. Voir Figure 1



**FIGURE 1: ALGORITHME DIAGNOSTIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. ADAPTÉ DE<sup>21</sup>**

IC : insuffisance cardiaque, N : non, O : oui, ICFED : insuffisance cardiaque à FEVG diminuée, ICFEM : insuffisance cardiaque à FEVG modérément diminuée, ICFEP : insuffisance cardiaque à FEVG préservée

### 5.2.3 Insuffisance cardiaque à FEVG préservée ventriculaire gauche préservée

Afin d'établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, l'ESC propose les critères suivants, associant clinique et examens complémentaires : signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (figure 1), FEVG  $\geq 50$  %, et valeurs biologiques/échocardiographiques en faveur d'une dysfonction diastolique/élévation de la pression de remplissage du ventricule gauche: NT-pro-BNP élevée  $>125$  ng/l, hypertrophie ventriculaire gauche ( $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> pour les hommes et  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> pour les femmes), épaisseur relative de paroi ventriculaire gauche  $>0.42$ , dilatation oreillette gauche  $>34$  mL/m<sup>2</sup>, moyenne E/e' (Vitesse flux mitrale de remplissage/vitesse de relaxation), au repos  $>9$ , pression systolique dans l'artère pulmonaire  $>35$  mmHg, vitesse de régurgitation tricuspide au repos  $>2,8$  m/s.

Ces critères sont à retenir car facilement réalisables mais parfois imprécis. Pour cette raison, l'ESC a publié un nouvel algorithme en 2019 (HFA-PEFF) qui propose 4 étapes :

- 1: Evaluation pré-test (symptômes/signes, comorbidités, facteurs de risques, ECG, échocardiographie standard et NT-pro-BNP (P))
- 2: Echocardiographie complète et mesure NT-pro-BNP (E)
- 3: Bilan avancé avec test fonctionnel si incertitude diagnostique (F)
- 4: Bilan étiologique final (F)

Associé à cet algorithme, un score est présenté, à effectuer à l'étape 2 en cas d'insuffisance cardiaque probable contenant des critères majeurs et mineurs échocardiographiques fonctionnels et morphologiques ainsi que la mesure du NT-pro-BNP. Si le résultat du score est dans la zone grise, la réalisation d'un test d'effort ou d'examens hémodynamiques invasifs sont proposés.<sup>22</sup>

#### Dysfonction diastolique

La cause principale d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est la dysfonction diastolique, raison pour laquelle ces deux entités sont la plupart du temps associées. D'autres causes sont néanmoins possibles mais rares comme la régurgitation mitrale sévère, l'insuffisance aortique sévère ou la péricardite constrictive.<sup>23</sup> La dysfonction diastolique est définie par un défaut de relaxation et de remplissage, la dysfonction systolique par un défaut de contraction et d'éjection.<sup>24</sup> Les causes principales menant à une dysfonction diastolique sont les suivantes : l'hypertension, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'ischémie myocardique, l'âge.<sup>23</sup>

A l'échocardiographie, la dysfonction diastolique est mise en évidence par l'évaluation des signes indirects de pression de remplissage élevée. Ces valeurs sont similaires à celles décrites ci-dessus pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Les recommandations américaines et européennes sur l'imagerie cardiaque s'accordent sur les valeurs suivantes pour le diagnostic de dysfonction diastolique chez les patients à FEVG préservée :

- $E/e' > 14$
- Vitesse  $e'$  septale  $< 7$  cm/s ou vitesse  $e'$  latérale  $< 10$  cm/s
- Vitesse de régurgitation tricuspидienne  $> 2.8$  m/s
- Index volémique oreillette gauche  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>

La présence de plus de trois critères valide le diagnostic de dysfonction diastolique. S'il y a deux critères, le diagnostic est indéterminé et improbable en présence d'un seul critère.<sup>25</sup>

Les valeurs diffèrent légèrement entre ces recommandations et celle de l'ESC en 2016 et 2019, nous rappelant que l'échocardiographie est un examen très utile qui reste cependant opérateur dépendant et variable selon l'âge, le poids, le sexe des patients. Il est donc important d'intégrer l'histoire clinique complète à l'imagerie pour interpréter les valeurs et d'effectuer d'autres examens si nécessaire.

#### **5.2.4 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche modérément diminuée**

Pour établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque à FEVG modérément diminuée, les critères suivants doivent être réunis : signes et symptômes d'insuffisance cardiaque selon le Tableau 1, FEVG entre 41 et 49 %, NT-pro-BNP  $> 125$  ng/l. Le diagnostic est d'autant plus probable si des signes d'altérations structurales sont présents à l'échocardiographie mais ces derniers ne sont pas indispensables au diagnostic.<sup>21</sup>

#### **5.2.5 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée**

L'insuffisance cardiaque à FEVG diminuée est souvent utilisée comme synonyme d'insuffisance systolique. En effet, les deux sont définies par une FEVG diminuée  $\leq 40$  %, accompagnée de symptômes ou signes d'insuffisance cardiaque.<sup>21</sup> L'insuffisance systolique est presque toujours accompagnée d'insuffisance diastolique.<sup>26</sup> En effet, lors de l'insuffisance systolique, il y aura une modification des volumes et des pressions menant à une dysfonction diastolique. La cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque à FEVG diminuée est la cardiopathie ischémique.

### 5.2.6 Classification NYHA

Le score NYHA (New York Heart Association), permet de classer l'insuffisance cardiaque selon l'atteinte clinique.

Classification New York Heart Association
Classe I : Absence de limitation de l'activité physique
Classe II : Limitation légère de l'activité physique
Classe III : Limitation marquée de l'activité physique
Classe IV : Symptômes au repos

TABLEAU 2: CLASSIFICATION NYHA

### 5.2.7 Examens complémentaires

Le bilan initial chez un patient avec une suspicion d'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un ECG, de la mesure du NT-pro-BNP, d'un laboratoire de base (urée, créatinine, sodium, potassium, formule sanguine complète, tests hépatiques, TSH, glucose, hémoglobine glyquée, bilan lipidique, bilan ferrique), d'une échocardiographie et d'une radiographie du thorax.<sup>21</sup> Ces examens confirmeront le diagnostic et permettront d'écarter certains diagnostics différentiels. Ils aideront également à déterminer l'étiologie et à adapter le plan de traitement. Des investigations approfondies et ciblées sont à réaliser selon l'étiologie suspectée et ne seront pas discutées ici.

### 5.2.8 Insuffisance cardiaque aiguë, définition et diagnostic

L'insuffisance cardiaque aiguë est définie par l'apparition rapide ou progressive de signes et/ou symptômes du Tableau 1 menant à une consultation urgente ou une hospitalisation. Un diagnostic rapide est nécessaire afin d'initier le traitement. Lors d'une histoire clinique et de symptômes et signes compatibles avec une insuffisance cardiaque aiguë, les examens suivants doivent être réalisés : électrocardiogramme, saturation, échographie cardiaque et pulmonaire, radiographie du thorax, bilan biologique initial (urée, créatinine, électrolytes, troponine, TSH, tests hépatiques). Des examens plus spécifiques à la situation clinique ou au facteur précipitant la décompensation doivent également être discutés : p.ex. gazométrie en cas de détresse respiratoire, coronarographie si suspicion de syndrome coronarien aigu. La mesure du NT-pro-BNP doit toujours être demandée. Le diagnostic est confirmé si BNP > 100 ng/L, ou NT-pro-BNP > 300 ng/L et infirmé si inférieur à ces valeurs.<sup>21</sup> Les facteurs précipitants à rechercher rapidement pour adapter la prise en charge sont les suivants : syndrome coronarien aigu, urgence hypertensive, arythmie, cause mécanique aiguë (p.ex. rupture de paroi ventriculaire), embolie pulmonaire.

## 5.3 Physiologie cardiaque : quelques rappels

### 5.3.1 Débit cardiaque

Le débit cardiaque dépend des facteurs suivants : la synchronisation, l'apport d'oxygène, la fréquence cardiaque, le volume d'éjection, qui lui-même dépend de la contractilité, de la précharge et de la postcharge.<sup>24</sup>

### 5.3.2 Loi de Frank-Starling

La loi de Frank-Starling explique la relation entre l'étirement des fibres musculaires et leur performance contractile. Plus les fibres musculaires sont étirées, plus la conformation entre l'actine et la myosine est optimale, permettant une meilleure contraction. On comprend alors que le volume télédiastolique est proportionnel à la contraction. Ceci est vrai jusqu'à un point où la courbe s'aplatit. Une augmentation du volume n'augmentera plus la contraction, on risque alors une surcharge.<sup>24</sup>

### 5.3.3 Contrôle hormonal

#### Système sympathique

Lorsque la pression artérielle baisse, par exemple à la suite d'une baisse du débit cardiaque, cela est ressenti par les barorécepteurs carotidiens, déclenchant une activation du système sympathique et une inhibition du système parasympathique. Le système sympathique via les catécholamines va engendrer une augmentation de la fréquence cardiaque pour maintenir le débit cardiaque. Il stimule aussi la vasoconstriction, la rétention d'eau et de sel et la libération de rénine. On observe alors une augmentation de la précharge et de la postcharge qui à terme va tendre à augmenter le travail cardiaque. L'hyperactivité chronique du système sympathique va provoquer une désensibilisation des récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques, stimulant d'avantage le système sympathique. Des modifications intracellulaires déclenchées par l'hyperstimulation des récepteurs  $\beta$  vont diminuer l'efficacité contractile des myocytes, et stimuler le remodelage cardiaque.<sup>27</sup>

#### Système rénine angiotensine aldostérone

La rénine est libérée dans le système sanguin par l'appareil juxtaglomérulaire lors d'une baisse de débit rénal, par exemple lors d'une diminution du débit cardiaque. Après sa conversion en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion dans les poumons, elle va augmenter la libération de noradrénaline, d'hormone anti-diurétique et surtout d'aldostérone, menant à une rétention de sel et d'eau et une vasoconstriction. La précharge et la postcharge sont donc augmentées. L'angiotensine 2 est également responsable de cascades intracellulaires contribuant à l'hypertrophie, le relargage de cytokines et de ROS (espèces réactives de l'oxygène), avec une stimulation du remodelage cardiaque.<sup>27</sup> Ces mécanismes, nécessaires pour répondre à des affections aiguës chez le sujet sain en rétablissant un débit cardiaque suffisant, vont être responsables d'une péjoration de l'insuffisance cardiaque quand cela devient chronique, d'où la place fondamentale des bêtabloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

# 6 Traitements de l'insuffisance cardiaque chronique

Les recommandations concernant les traitements sont toutes issues des guidelines 2021 et 2023 de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque.<sup>21,28</sup> Le résumé ci-dessous n'est pas exhaustif et traite uniquement des recommandations de classe I.

## 6.1 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, traitement médicamenteux

### 6.1.1 Recommandations de classe I :

Chez tout patient présentant une insuffisance cardiaque à FEVG diminuée ( $\leq 40\%$ ), un IEC, un bêtabloquant et un ARA sont recommandés et doivent être titrés selon tolérance jusqu'à la dose maximale décrite dans les études cliniques randomisées. L'utilisation d'un inhibiteur de l'angiotensine II est recommandée comme alternative au traitement d'IEC si ce dernier n'est pas toléré. Un iSGLT2 est également recommandé en l'absence de contre-indication et si toléré. Si le patient reste symptomatique malgré un traitement optimal, le traitement d'IEC peut être remplacé par un traitement de valsartan et sacubitril (association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la néprilysine). Il peut également être considéré en première intention à la place d'un IEC. Un diurétique de l'anse peut être ajouté à but symptomatique en cas de signes/symptômes de congestion.

## 6.2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, traitement non-médicamenteux

### 6.2.1 Recommandations de classe I :

Un défibrillateur automatique implantable est recommandé en prévention secondaire chez les patients avec un antécédent d'arythmie ventriculaire ayant causé une instabilité hémodynamique avec une espérance de vie supérieure à un an, un bon état général et en l'absence de cause réversible. En prévention primaire, la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable est recommandée chez les patients symptomatiques avec une cardiopathie ischémique, une FEVG  $\leq 35\%$  malgré un traitement médicamenteux optimal  $\geq 3$  mois et si l'espérance de vie est supérieure à un an avec un bon état général.

Un traitement de resynchronisation cardiaque est recommandé dans les situations suivantes :

- Patient toujours symptomatique avec une FEVG  $\leq 35$  % malgré une thérapie médicamenteuse optimale, avec un rythme sinusal, un QRS  $\geq 150$  msec, et un bloc de branche gauche
- Patient avec indication pour pacemaker et bloc atrio-ventriculaire du 3<sup>ème</sup> degré.

### **6.3 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche modérément diminuée**

Il est suggéré que les patients avec une insuffisance cardiaque à FEVG modérément diminuée pourraient bénéficier des mêmes traitements que les patients avec une insuffisance cardiaque à FEVG diminuée, selon des analyses rétrospectives d'essais randomisés contrôlés. Les recommandations actuelles de classe I sont les suivantes : introduction d'un traitement diurétique chez les patients avec des signes de surcharge et depuis 2023, introduction d'un SGLT2. L'ESC propose de considérer (classe IIa), l'introduction d'IEC, bêtabloquant, ARA, inhibiteur d'angiotensine II, et sacubitril/valsartan.

### **6.4 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée**

Jusqu'à récemment, aucun traitement n'avait montré de bénéfice sur la morbi-mortalité des patients avec une insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Le pronostic de ces patients souvent âgés et polymorbides semble affecté par d'autres pathologies. Un dépistage et un traitement adéquat des pathologies cardiovasculaires et non cardiovasculaire est donc recommandé (classe I) ainsi qu'un traitement diurétique à but symptomatique. Des études récentes montrent une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès d'origine cardiovasculaire avec un traitement de SGLT2.<sup>29,30</sup> L'introduction d'un SGLT2 chez tous les patients avec une insuffisance cardiaque à FEVG préservée est donc recommandée (classe I) par l'ESC depuis 2023.

## 7 Pronostic

Malgré des données que partielles concernant le pronostic selon l'étiologie de l'insuffisance cardiaque, la recherche sur le pronostic des patients avec une insuffisance cardiaque est vaste. Ci-dessous nous discutons des facteurs pronostiques connus.

### 7.1 Présentation clinique

La présentation clinique à l'admission pour insuffisance cardiaque aiguë avec la mortalité intra-hospitalière la plus mauvaise est le choc cardiogénique.<sup>14,31-34</sup> La décompensation cardiaque droite et l'œdème aigu pulmonaire sont ensuite ceux qui présentent le plus haut taux de mortalité intra-hospitalière.<sup>32,33</sup> À 30 jours de l'admission, une présentation clinique initiale NYHA III ou IV est de mauvais pronostic.<sup>35,36</sup> Une tension artérielle systolique à l'admission inférieure à 100 mmHg, ou 120 mmHg selon les études, est un facteur prédictif négatif de la mortalité intra-hospitalière et à 30 jours de l'hospitalisation.<sup>31,33,34,37</sup> La fréquence cardiaque élevée à la sortie est un facteur prédictif négatif de la mortalité.<sup>31,38</sup>

### 7.2 Bilan biologique

A l'admission pour insuffisance cardiaque aiguë, les valeurs suivantes sont des prédicteurs indépendants d'une mortalité plus élevée à plus de 30 jours de l'admission : NT-pro-BNP >2000 pg/ml, cholestérol >5 mmol/l, créatinine >145 µmol/L, urée >15,35 mmol/l, clearance de la créatinine <40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Hémoglobine <120 g/l, urates >500 µmol/l, natrémie <130 mmol/l, kaliémie >5,5 mmol/l.<sup>31,35,39</sup> Les facteurs prédictifs négatifs de la mortalité intra-hospitalière sont les mêmes exceptés l'urates qui n'influence pas la mortalité intra-hospitalière de façon significative. Une glycémie à l'admission >10 mmol/l, est un facteur prédictif négatif.<sup>33</sup>

### 7.3 Comorbidités et antécédents

A moyen-long terme, (plus de 30 jours), la présence d'une anémie, BPCO, diabète mellitus, dépression, maladie hépatique, BMI >28 kg/m<sup>2</sup>, FEVG <50 %, hypertrophie ventriculaire gauche et un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont associés à un risque de mortalité plus élevés.<sup>31,33,35,40</sup> La fibrillation auriculaire est également associée à une mortalité plus élevée.<sup>41</sup> L'âge >70ans, l'insuffisance rénale et la dysfonction ventriculaire sévère <30 % augmentent la mortalité à moins de 30 jours et à plus de 30 jours.<sup>35,42</sup> La probabilité élevée d'HTAP à l'échocardiographie est également un facteur de mauvais pronostic.<sup>43</sup>

## 7.4 Traitements

Un traitement d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, de statines ou de bêtabloquants à la sortie sont des facteurs protecteurs.<sup>31,35</sup> Une prise en charge par ventilation non invasive, ou administration d'amines sont des facteurs prédictifs négatifs de mortalité intra-hospitalière.<sup>33,36</sup>

Les facteurs de plus mauvais pronostic selon les différentes études sont l'âge avancé, la tension artérielle systolique basse et une fonction rénale abaissée.<sup>38</sup>

## 7.5 Facteurs précipitants

Le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance rénale aiguë et l'infection sont des facteurs précipitants de l'insuffisance cardiaque aiguë avec la mortalité intra-hospitalière la plus élevée. L'absence de facteur précipitant retrouvé est également de mauvais pronostic. L'hypertension artérielle et la mauvaise compliance médicamenteuse et diététiques sont les facteurs précipitants avec la mortalité intra-hospitalière la plus basse. A 90 jours, le syndrome coronarien aigu est un prédicteur négatif de la mortalité et la fibrillation auriculaire un prédicteur positif.<sup>44-46</sup> La valvulopathie présente une mortalité plus élevée à 30 jours dans une des études.<sup>35</sup>

## 7.6 Etiologies

Malgré une recherche approfondie sur pubmed avec les mots clés suivants, "etiology, heart failure, pronostic", peu de données récentes sur le pronostic selon l'étiologie ont été retrouvées, confirmant encore la paucité d'études effectuées sur le sujet. L'étiologie la plus étudiée est l'étiologie ischémique qui est un facteur de mauvais pronostic selon plusieurs études.<sup>47-51</sup> L'étiologie ischémique est souvent comparée à toutes les autres étiologies ou à certaines étiologies (par exemple étiologie valvulaire, non-ischémique et autre, sans critères clairs pour définir chaque catégorie.<sup>51</sup>

Une étude danoise effectuée entre 2001 et 2002, incluant 3954 patients consécutifs hospitalisés dans plusieurs centres au Danemark, en Norvège et en Suède pour une insuffisance cardiaque traite du pronostic par étiologie avec une description plus extensive des critères de classification. La cardiopathie valvulaire a le plus mauvais pronostic, suivie de la cardiomyopathie dilatée, puis ischémique.<sup>52</sup>

## 7.7 Scores

Suite à l'étude ADHERE, un score de la mortalité intra-hospitalière pour insuffisance cardiaque aiguë a été développé sous la forme d'un arbre de risque, en prenant compte des valeurs suivantes dans l'ordre : urée plasmatique  $>15,3$  mmol/l, tension artérielle systolique  $<115$  mmHg, créatinine  $>243,1$   $\mu\text{mol/l}$ .<sup>2</sup>

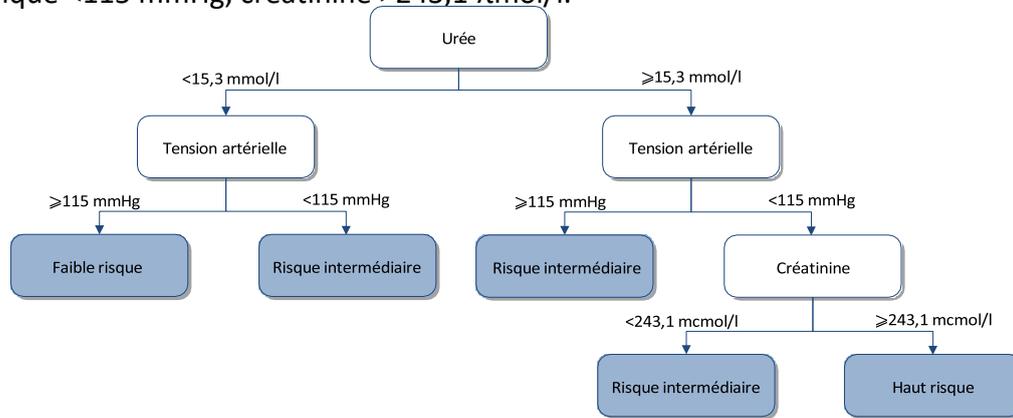


FIGURE 2: RISQUE DE MORTALITÉ INTRA-HOSPITALIÈRE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGÜE. ADAPTÉ DE<sup>2</sup>

Un modèle de prédiction de la mortalité à 1, 2 et 5 ans chez les patients avec une insuffisance cardiaque a été développé aux États-Unis « The Seattle Heart Failure Model ». Il prend en compte les facteurs suivants : âge, genre, poids, stade NYHA, FEVG, tension artérielle systolique, traitements habituels, port de pacemaker, bilan biologique, intervention médicamenteuse/pose de pacemaker.<sup>53</sup>

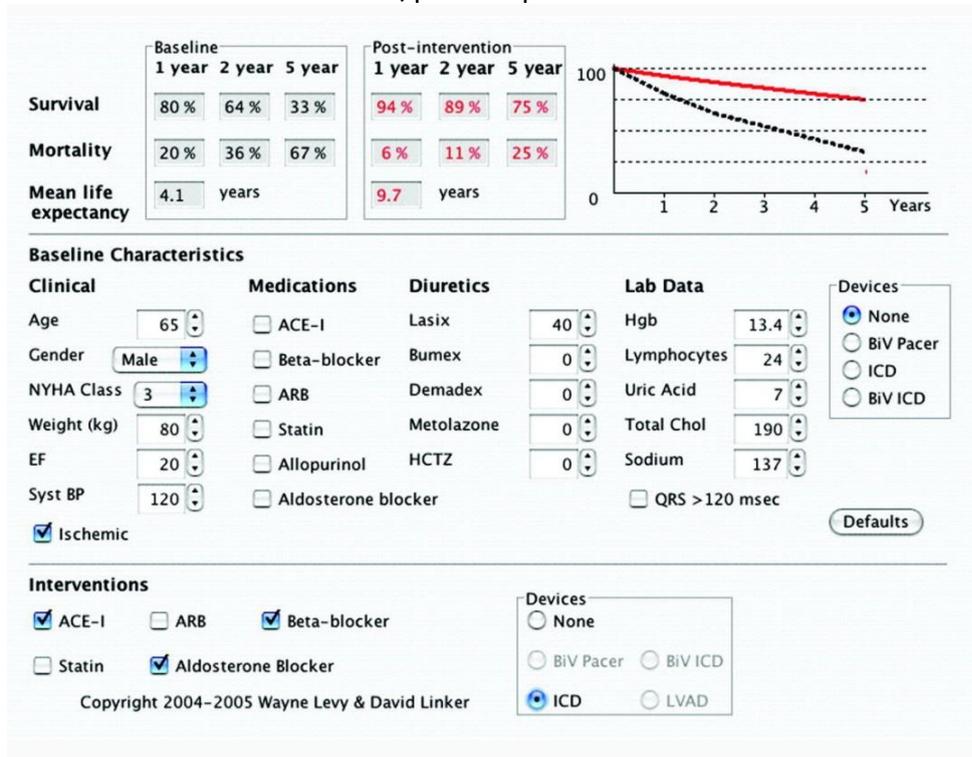


FIGURE 3: PRÉDICTION DU RISQUE DE MORTALITÉ DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE. ADAPTÉ DE<sup>53</sup>

# 8 Etiologies et élaboration des critères diagnostics

## 8.1 Définition et nomenclature

La nomenclature a évolué à travers les années concernant les termes cardiopathies et cardiomyopathies. Nous retiendrons pour ce travail le terme cardiopathie ischémique, hypertensive ou valvulaire comme traduction de « ischaemic heart disease », « hypertensive heart disease » et « valvular heart disease ». Le terme cardiomyopathie sera défini selon l'ESC comme « une altération fonctionnelle et structurale myocarde, en l'absence de maladie coronarienne, d'hypertension, de maladie valvulaire ou cardiopathie congénitale suffisante pour provoquer l'anomalie myocardique observée ». <sup>54</sup> Un classement des cardiomyopathies est proposé dans Figure 4.

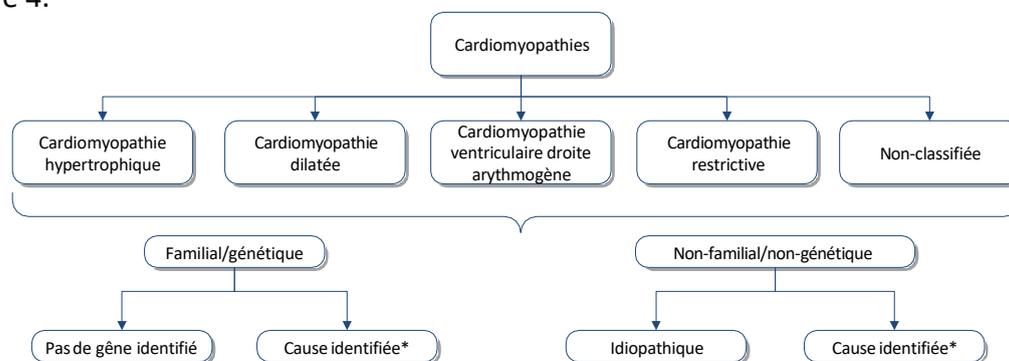
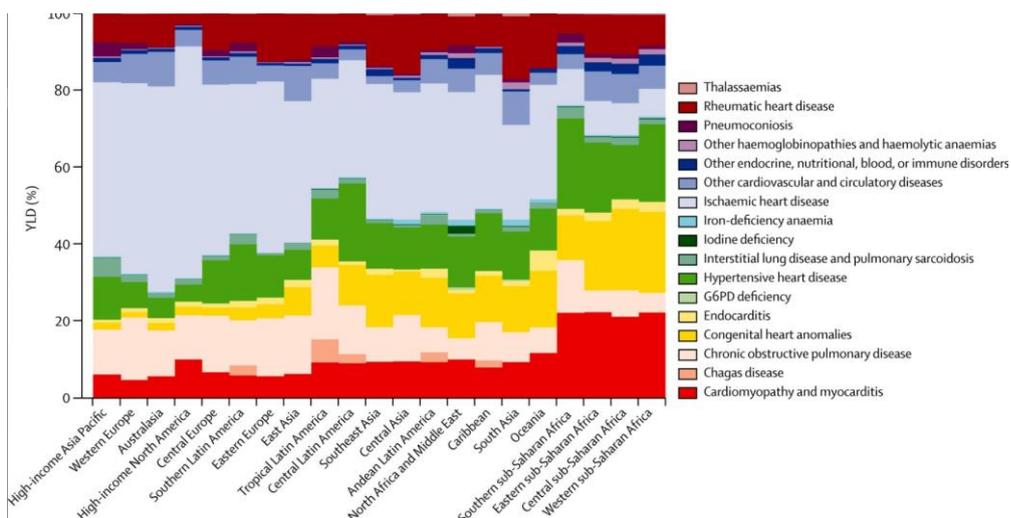


FIGURE 4: CLASSIFICATION DES CARDIOMYOPATHIES. ADAPTÉ DE <sup>54</sup>

## 8.2 Prévalence

Comme mentionné précédemment, les données épidémiologiques sur les différentes étiologies varient selon les études, probablement en lien avec l'absence de critères universels. Les étiologies principales diffèrent selon les régions et le revenu.

Une analyse systématique de 1990 à 2010 sur le « global burden of disease » avec des données provenant du monde entier, retrouve quatre étiologies à l'origine de 68 % de l'insuffisance cardiaque : Hypertensive, ischémique, rhumatismale et sur BPCO. Dans les pays à haut revenu, l'étiologie ischémique est plus fréquente alors que dans les pays à bas revenu, il y a davantage de cardiopathie hypertensive et rhumatismale. <sup>55</sup> La méthode de classification par étiologie n'est pas décrite.



**FIGURE 5: ESTIMATION DES ANNÉES VÉCUES AVEC UNE INCAPACITÉ POUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN 2010, PAR CAUSE ET RÉGION. ADAPTÉ DE <sup>55</sup>**

L'étude danoise citée dans le chapitre pronostic, décrit 6 étiologies : ischémique (42,4 %), hypertensive (13,9 %), valvulaire (9,5 %), cardiomyopathie dilatée (7,9 %), autre (11,5 %) et inconnues (14,8 %). Comme discuté ci-dessus, des critères ont été établis. Une cardiopathie valvulaire a été retenue chez les patients avec une sténose aortique sévère, une insuffisance aortique ou mitrale sévère (si pas secondaire), si opérés d'une valvulopathie aortique ou mitrale avec une dysfonction ventriculaire gauche sans origine ischémique selon l'histoire clinique. Une cardiopathie ischémique a été retenue chez les patients avec un antécédent d'infarctus de myocarde ou d'intervention coronarienne, un antécédent de douleur thoracique avec des ondes q pathologiques à l'électrocardiogramme avec une des dyskinésies à l'échocardiographie. La cardiopathie hypertensive est retenue en cas d'exclusion d'une autre étiologie chez un patient hypertendu. La cardiopathie rythmique n'est pas présente, les patients avec une fibrillation auriculaire sont classés dans « autre ». La cardiomyopathie dilatée est retenue en cas de dilatation du ventricule gauche en l'absence d'étiologie ischémique et d'autre étiologie au bilan de routine.

Une étude américaine publiée en 2019, traitant uniquement de l'insuffisance cardiaque à FEVG diminuée chez 8399 patients retrouve une origine ischémique chez 60 % des patients et non ischémique chez 40 % des patients. Dans les causes non ischémiques ils mentionnent la cardiopathie hypertensive (28 % des causes non ischémiques), et la cardiomyopathie dilatée idiopathique (47 %). La classification est réalisée par les investigateurs et il n'y a pas de critères clairs mentionnés.<sup>56</sup> Une autre étude américaine de 2018 sur l'évolution de la FEVG regroupant 1160 patients retrouve 57,1 % de cardiopathie ischémique, 13,8 % de cardiomyopathie dilatée et 7,1 % de cardiopathie hypertensive. Aucune explication n'est donnée concernant la méthode de classification.<sup>57</sup>

Une étude prospective asiatique, africaine et sud-américaine (16 pays) effectuée entre 2012 et 2014 avec 5813 patients, met en évidence une origine ischémique chez 20 à 50 % des patients (variation selon les continents), une origine hypertensive chez 10 à 35 % des patients, et une cardiomyopathie dilatée chez 11 à 18 % des patients. La classification est réalisée par des médecins, en se basant sur les données cliniques, biologiques et radiologiques disponibles sans critères plus précis.<sup>58</sup>

Un registre prospectif européen publié par l'ESC en 2017 incluant 6629 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë retrouve une origine ischémique chez 56,5 % des patients, cardiomyopathie dilatée chez 13,6 %, valvulaire chez 11,8 % et hypertensive chez 8,2 % des patients. La méthode de classification n'est pas précisée.<sup>59,60</sup>

Une récente étude multinationale basée sur un registre d'insuffisance cardiaque regroupant 23'341 patients avec pour objectif de mettre en lumière les différences concernant l'étiologie, le pronostic et la prise en charge selon le niveau économique du pays décrit : une étiologie ischémique chez 38.2 % des participants, hypertensive chez 20.2 % des participants, cardiomyopathie dilatée idiopathique chez 15.4 % des participants, valvulaire chez 9 % des patients. Contrairement à l'étude plus ancienne citée ci-dessus, la cardiopathie ischémique est la plus fréquente dans les pays à moyen et haut revenu alors que la cardiopathie hypertensive est la plus fréquente dans les pays à bas revenu. La classification des étiologies a été réalisée par l'investigateur local selon son jugement clinique.<sup>61</sup>

Malgré la variabilité des résultats, la cardiopathie ischémique est l'étiologie la plus fréquente dans chaque étude. La cardiopathie hypertensive et la cardiomyopathie dilatée sont ensuite les plus décrites. Dans ce travail, nous discuterons principalement des étiologies les plus fréquentes retrouvées dans le registre de l'insuffisance cardiaque à savoir : la cardiopathie ischémique, hypertensive, valvulaire et rythmique.

## **8.3 Classification**

### **8.3.1 Classification actuelle**

Plusieurs classifications des étiologies sont proposées. Les guidelines de l'ESC 2016 regroupent les étiologies en 3 catégories : atteintes myocardiques, remplissage anormal et arythmies.<sup>62</sup> Les nouveaux guidelines de 2021 ne proposent plus de grandes catégories mais une liste d'étiologies suivantes : coronaropathie, hypertension, arythmie, valvulopathie, cardiomyopathies, maladies congénitales, infectieuse, toxique, infiltrative, défaut de stockage, atteinte endocardique, atteinte péricardique, métabolique, maladie neuromusculaire.<sup>21</sup> D'autres études proposent une division entre étiologie ischémique et non ischémique.<sup>63</sup> Il n'y a pas de critères universels pour chaque catégorie et sous-catégorie, résultant en une imprécision diagnostique.

### **8.3.2 Classification pour le registre de l'insuffisance cardiaque, méthodologie**

En s'intéressant à la physiopathologie des différentes étiologies et donc à l'impact structurel de ces dernières sur les cavités cardiaques, nous avons rassemblé des critères échocardiographiques pour les étiologies les plus fréquentes de l'insuffisance

cardiaque. Nous avons également intégré l'histoire clinique du patient à la classification. La physiopathologie et les critères diagnostiques par pathologie sont discutés du chapitre 8.4 à 8.8.

Un résumé est présenté dans le Tableau 5. Les valeurs échocardiographiques proviennent des recommandations européennes et américaines sur les mesures des cavités cardiaques.<sup>64</sup> Les critères sélectionnés ont été utilisés comme indicateurs avec au moins un critère « histoire clinique » et un critère « échographique » dans la grande majorité des cas. En cas de présence de critères positifs pour plusieurs étiologies, l'investigateur a également appliqué son expérience clinique dans la catégorisation. Nous acceptons donc une part de subjectivité dans la classification qui a néanmoins été réalisée par deux investigateurs différents dont un investigateur senior avec de l'expertise dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, à l'aide d'une étude approfondie du dossier de chaque patient. Il y a souvent plusieurs pathologies concomitantes et il est parfois fastidieux de déterminer laquelle est prépondérante sur les altérations cardiaques. Nous avons donc sélectionné une étiologie primaire pour chaque patient avec la possibilité d'en ajouter une secondaire ou même tertiaire si d'autres pathologies en plus de la principale semblaient altérer de façon importante la fonction cardiaque.

L'échocardiographie est l'imagerie utilisée pour l'établissement de ces critères au vu de sa faisabilité, de son coût raisonnable et de l'absence d'irradiation. Les échocardiographies ont été réalisées par des cardiologues expérimentés du service de cardiologie des HUG. Certains patients ont bénéficié d'autres imageries comme l'IRM cardiaque. Si cela menait à un diagnostic précis, il était retenu.

## **8.4 Cardiopathie ischémique**

### **8.4.1 Prévalence ciblée**

La cardiopathie ischémique est l'étiologie la plus fréquente d'insuffisance cardiaque.<sup>55,56,58,59,65</sup> Plus de la moitié des patients avec une insuffisance cardiaque ont une maladie coronarienne.<sup>3</sup> Aux Etats unis, la prévalence de la maladie coronarienne (infarctus du myocarde, angor stable, maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, et toutes les autres formes d'atteintes cardiaques ischémiques chroniques) chez les adultes de plus de 20 ans est de 6,3 %.<sup>10</sup>

### **8.4.2 Définition**

La cardiopathie ischémique résulte d'une atteinte ischémique du tissu myocardique provoquant une insuffisance cardiaque. Le terme cardiomyopathie ischémique a longtemps été utilisé pour décrire une atteinte de la fonction ventriculaire gauche (FEVG <35-40 %) dû à la maladie coronarienne. Comme discuté précédemment, ce terme ne sera pas utilisé dans ce travail. Les atteintes mono-tronculaires non proximales, sans antécédent d'infarctus du myocarde ou de revascularisation sont rarement responsables d'insuffisance cardiaques. Si l'atteinte est bi ou tritronculaire, cela ne veut pas forcément dire qu'une insuffisance cardiaque en découle, surtout si une prise en charge adéquate et rapide de cette atteinte est réalisée.<sup>66</sup>

### 8.4.3 Physiopathologie

#### Remodelage cardiaque

Le remodelage cardiaque est défini par un changement dans l'expression génique, moléculaire, cellulaire et interstitiel du tissu cardiaque avec des conséquences sur la taille, la forme et la fonction cardiaque.<sup>67</sup> Après un infarctus du myocarde, une réaction inflammatoire se développe au site de l'infarctus. Des cascades moléculaires vont engendrer une augmentation de la production de radicaux libres, entraînant une induction du remodelage cardiaque via des cytokines et chemokines.<sup>68</sup> Une libération locale de l'angiotensine II a également été observée chez les rats et semble contribuer à l'inflammation et à la fibrogenèse<sup>68,69</sup>. Autant lors de la phase aiguë que chronique, la péjoration de la fonction cardiaque va mener à une hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique, avec leurs effets délétères, comme expliqué ci-dessus.<sup>27</sup>

La première phase de remodelage (0-72h) est caractérisée par le recrutement des leucocytes, la phagocytose des cellules mortes et des débris de matrice et l'activation des métalloprotéinases.<sup>70</sup> Une extension de la zone infarctée induite par le stress oxydatif et l'inflammation mal contrôlée peut être observée.<sup>71</sup> A ce stade déjà, une diminution de l'épaisseur de la paroi ainsi qu'une dilatation ventriculaire est parfois constatée. La perte importante de myocytes amène à une altération du stress mécanique stimulant également le remodelage. Une reperfusion la plus rapide possible diminuera ces mécanismes.

Lors de la deuxième phase, (>72h) une stimulation des fibroblastes permettra la production de collagène et la formation d'une cicatrice fibreuse.<sup>70,72</sup> Une fibrose interstitielle et un remodelage vasculaire peuvent être observés dans le tissu sain, surtout lors d'infarctus étendu. Les zones fibreuses et amincies auront une contractilité et une compliance diminuée. En résultera une augmentation du volume télédiastolique et télésystolique, et une dilatation, surtout des zones infarctées. Pour garder un débit cardiaque suffisant, le ventricule gauche aura tendance à se dilater d'avantage (allongement des zones contractiles, selon la loi de Frank-Starling).<sup>73</sup> Le stress de paroi provoquera une hypertrophie excentrique des myocytes restants, souvent insuffisante par rapport à la dilatation pour réduire le stress de paroi. L'étirement des myocytes va également stimuler des voies neuro-humorales activant le remodelage, notamment l'angiotensine II, la norépinephrine. L'augmentation des volumes et la fibrose aura aussi un impact sur la forme du cœur qui deviendra plus sphérique.<sup>74-76</sup> La zone atteinte, l'épaisseur et l'étendue de l'infarctus sont tous des facteurs influençant l'impact fonctionnel du remodelage. Si l'atteinte est antérieure, le risque de développer une insuffisance cardiaque est plus importante.<sup>77</sup>

#### Conséquences du remodelage

En résumé, le remodelage consiste en une dilatation des cavités cardiaques en majorité dans les zones infarctées, un amincissement de la paroi dans les zones infarctées ainsi qu'une fibrose, une hypertrophie dans les zones « saines », une sphéroïdisation des ventricules.<sup>71</sup> Ces altérations vont mener à des dyskinésies et surtout à une dysfonction systolique. Une dysfonction diastolique est souvent associée. La cardiopathie ischémique à FEVG préservée existe mais est peu étudiée. Rarement, l'ischémie peut mener à une insuffisance diastolique seule.<sup>78</sup> Dans

l'avancement de la maladie, des insuffisance valvulaires peuvent se développer sur la dilatation. Une arythmie peut apparaître car la fibrose va créer des blocages de conduction et le remodelage induit une modification dans les canaux ioniques avec un risque augmenté de tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire.<sup>74</sup>

#### **8.4.4 Critères diagnostiques**

Nous avons retenu le diagnostic de cardiopathie ischémique comme étiologie d'insuffisance cardiaque si le patient a un/des antécédents d'événement ischémique ou une coronaropathie à l'imagerie surtout s'il y a une atteinte de deux ou trois vaisseaux, ou d'un vaisseau principal et en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Une FEVG diminuée ou modérément diminuée <50 %, une hypo/akinésie en lien avec l'atteinte coronarienne et une dilatation du ventricule gauche peuvent être observées à l'échocardiographie.

### **8.5 Cardiopathie Hypertensive**

#### **8.5.1 Prévalence ciblée**

La cardiopathie hypertensive est une des étiologies les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque.<sup>24,55,58</sup> Une histoire d'hypertension est retrouvée chez 70 % des patients avec une insuffisance cardiaque.<sup>3</sup> Le risque de développer une insuffisance cardiaque au cours d'une vie est 2 fois plus élevé chez les patients avec une tension artérielle de >160/100 mmHg que ceux avec une tension artérielle de <140/90 mmHg. Ce risque augmente plus l'élévation de la pression artérielle est importante.<sup>50,79</sup>

#### **8.5.2 Définition**

L'insuffisance cardiaque hypertensive résulte d'une hypertension chronique provoquant des altérations sur les tissus cardiaques menant à une insuffisance cardiaque.

#### **8.5.3 Physiopathologie**

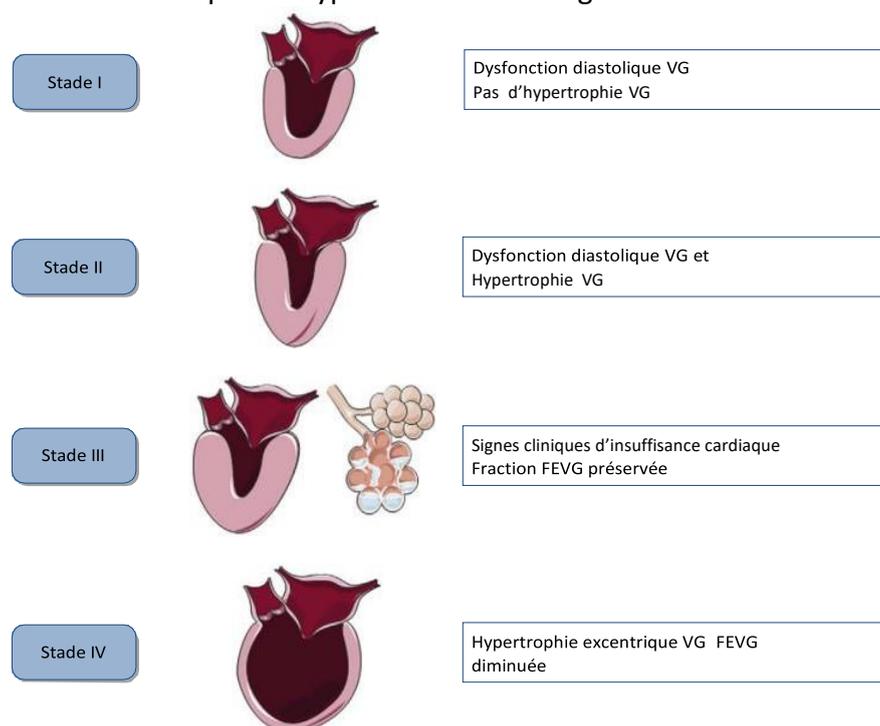
##### **Remodelage cardiaque**

Lors de l'hypertension chronique et donc l'augmentation de la postcharge, le cœur va s'adapter afin de diminuer la tension de paroi en s'hypertrophiant. L'augmentation de tension est perçue par des mécano-senseurs situés dans les myofibrilles qui vont déclencher une cascade de signalisation menant à la synthèse de sarcomères.<sup>80</sup> En plus des propriétés mécaniques qui vont stimuler le remodelage cardiaque, d'autres voies notamment neuro-humorales et par le biais de cytokines vont affecter celui-ci.<sup>81,82</sup> Ces différents mécanismes vont stimuler la fibrose avec une accumulation progressive de collagène interstitiel et périvasculaire, une augmentation de l'apoptose myocytaire et une altération de la microcirculation coronaire.<sup>80</sup>

##### **Conséquences du remodelage**

La première conséquence de l'hypertension est généralement la dysfonction diastolique, souvent même avant l'apparition d'une hypertrophie à l'échocardiographie, démontrant l'impact des autres composantes du remodelage.<sup>83</sup>

Une dysfonction diastolique va se développer car l'hypertrophie, la fibrose et d'autres mécanismes liés au remodelage mènent à une diminution de la compliance et de la relaxation ventriculaire et donc une altération du remplissage. Des pressions de remplissages plus élevées seront donc nécessaires avec une pression télé-diastolique plus élevée. Ceci résultant en une augmentation de la pression au niveau des capillaires pulmonaires.<sup>23</sup> L'augmentation chronique de tension artérielle et de la rigidité du ventricule gauche induit une dilatation de l'oreillette gauche, altération fréquemment présente dans la population avec une hypertension.<sup>84</sup> La fraction d'éjection est souvent préservée au début de la maladie. Une évolution vers une cardiopathie dilatée avec fraction d'éjection diminuée est décrite comme stade avancé de la cardiopathie hypertensive.<sup>1</sup> Voir Figure 6



**FIGURE 6: STADES DE LA CARDIOPATHIE HYPERTENSIVE. ADAPTÉ DE<sup>1</sup>**

Comme décrit ci-dessus, le remodelage induit par l'augmentation de la tension artérielle va mener à une hypertrophie ventriculaire. On distingue l'hypertrophie concentrique et excentrique. Dans la première, la répliation des sarcomères se fait en parallèle (élargissement des myocytes) alors que dans la deuxième elle se fait en série (allongement des myocytes). En général, une élévation de la postcharge (hypertension artérielle) va mener à une hypertrophie concentrique alors qu'une surcharge volémique (obésité, insuffisance rénale) à une hypertrophie excentrique.<sup>1</sup> Le remodelage va augmenter le risque ischémique. En effet, il y a une demande accrue en oxygène car le tissu est hypertrophique et la post charge est augmentée. L'apport en oxygène, lui, est diminué : diminution de la perfusion sous endocardique due à l'hypertrophie, dysfonction de la microcirculation coronaire et un tissu plus fibrotique.<sup>85</sup>

Autant l'hypertrophie ventriculaire gauche, la fibrose et la dilatation de l'oreillette gauche sont des facteurs prédisposants pour les arythmies telles que fibrillation auriculaire et extrasystoles ventriculaires.<sup>86</sup>

#### **8.5.4 Critères diagnostiques**

Une cardiopathie hypertensive a été retenue comme étiologie de l'insuffisance cardiaque en présence d'une histoire d'hypertension, surtout si mal contrôlée ou nécessitant  $\geq 2$  classes de médicaments, et en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les signes échocardiographiques associés sont une hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique, une FEVG préservée notamment au début de la maladie.

### **8.6 Cardiopathie rythmique**

#### **8.6.1 Définition**

La cardiopathie rythmique reste une entité mal définie et pour laquelle il existe donc peu de données épidémiologiques. L'arythmie la plus fréquemment liée à une insuffisance cardiaque est la fibrillation auriculaire. C'est également cette arythmie qui est la plus étudiée et la plus retrouvée dans notre registre. Plusieurs études s'accordent sur le fait qu'il y a un lien entre la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque, notamment l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Cependant il est difficile d'évaluer quel est le processus primaire. Les patients avec une fibrillation auriculaire sont plus à risque de développer une insuffisance cardiaque et le contraire est également vrai.<sup>87</sup>

Une entité mieux définie est la tachycardiomyopathie : dysfonction auriculaire et/ou ventriculaire, secondaire à une arythmie et totalement ou partiellement réversible lors du traitement de l'arythmie. Ces patients ne doivent pas avoir d'anomalie cardiaque structurale autre, ni d'autres étiologies pouvant expliquer la dysfonction ventriculaire.<sup>88</sup> Cette définition exclut les patients sans dysfonction ventriculaire mise en évidence.

#### **8.6.2 Physiopathologie**

Certaines altérations dues au remodelage, notamment la fibrose et la dilatation auriculaire, vont favoriser les arythmies. Il existe également des études montrant que l'arythmie peut précéder et provoquer le remodelage et ainsi mener à l'insuffisance cardiaque, même si le mécanisme reste encore partiellement incompris. Des études sur la tachycardiomyopathie, principalement sur des modèles animaux, décrivent un impact hémodynamique, structurel, cellulaire et neurohumoral de la tachyarythmie qui peuvent mener à une insuffisance cardiaque à FEVG diminuée.<sup>89</sup> Nous savons également que la fibrillation auriculaire va mener à une dilatation et une fibrose auriculaire et que la cardioversion va améliorer la fonction auriculaire. De plus, la fibrillation auriculaire est connue pour provoquer des insuffisances mitrales par remodelage de l'anneau mitral. Ces altérations peuvent mener à une dysfonction diastolique et donc une insuffisance cardiaque à FEVG préservée.<sup>87</sup>

#### **8.6.3 Critères diagnostiques**

Nous rappelons que les critères retenus pour ce travail pourraient évoluer selon les recherches futures. En effet, il n'y a pas de définition claire de la cardiopathie rythmique ni des processus physiopathologiques. Une cardiopathie rythmique a été retenue comme étiologie primaire si le patient présente des épisodes de

décompensation cardiaque récurrents attribués à un trouble du rythme, une dysfonction ventriculaire gauche s'améliorant après le traitement de l'arythmie, et s'il n'y a pas d'autre pathologie expliquant ces altérations cardiaques. Une dilatation auriculaire peut être observée à l'échocardiographie chez les patients avec une fibrillation/flutter auriculaire. Une cardiopathie rythmique pourra être retenue comme étiologie secondaire s'il y a une autre étiologie prédominante mais que le patient présente de fréquents épisodes de décompensation cardiaque sur arythmie.

## **8.7 Cardiopathie valvulaire**

### **8.7.1 Prévalence et incidence**

La prévalence de la cardiopathie valvulaire est peu décrite. Le plus souvent, la présence de valvulopathie est répertoriée, sans préciser si cette dernière est à l'origine d'une insuffisance cardiaque. Aux Etats-Unis, une valvulopathie est retrouvée à l'échocardiographie chez 2,5 % de la population. La prévalence de valvulopathie augmente avec l'âge : 0,3 % de 18 à 44 ans et 11,7 % à >75ans. Les valvulopathies les plus fréquentes sont l'insuffisance mitrale (9,3 % >75 ans) et la sténose aortique (2,8 % >75 ans).<sup>10</sup> L'incidence de la maladie rhumatismale est faible dans les pays industrialisés (<1 cas/100000/an) et encore élevée dans les pays en voie de développement (>100 cas/100000/an).<sup>90</sup> Ceci résulte en une augmentation des valvulopathies d'origine dégénérative dans les pays industrialisés. En Europe, une origine dégénérative est retrouvée chez 81,9 % des patients avec une sténose aortique et 61,3 % des patients avec une insuffisance mitrale. Une origine rhumatismale est retrouvée chez 11,2 % et 14,2 % des mêmes patients. Les autres causes les plus fréquentes par ordre décroissant sont : la maladie congénitale, l'endocardite, la cardiopathie ischémique, un processus inflammatoire.<sup>91</sup>

### **8.7.2 Définition**

La cardiopathie valvulaire résulte d'une maladie valvulaire provoquant des altérations cardiaques menant à une insuffisance cardiaque.

Dans le registre de l'insuffisance cardiaque, le diagnostic de valvulopathie et sa sévérité a été posé par le cardiologue réalisant l'échocardiographie, sur la base des critères européens.<sup>92,93</sup> Les patients ayant été opérés de leur valvulopathie chez qui la cardiopathie est persistante et attribuée à la valvulopathie initiale, une absence de valvulopathie résiduelle à l'échocardiographie d'inclusion est acceptée.

Pour les valvulopathies les plus fréquentes (ci-dessous), nous avons essayé de préciser le diagnostic en ajoutant des critères sur les altérations cardiaques attendues.

### **8.7.3 Sténose aortique**

#### **Physiopathologie**

En cas de sténose aortique, la résistance à l'éjection ventriculaire est augmentée. Face à cette augmentation et afin de maintenir un stress de paroi égal, une hypertrophie concentrique va se développer. Un remodelage de la matrice extracellulaire est également observé avec une bonne corrélation entre la sévérité de la sténose et la quantité de tissu fibrotique.<sup>94</sup>

Ces altérations vont mener à une dysfonction diastolique comme décrit

précédemment, du fait notamment d'une compliance et d'une relaxation ventriculaire déficiente. Les pressions de remplissage diastolique augmentent afin de maintenir le même volume. La pression dans l'oreillette gauche augmente et celle-ci se dilate. La fraction d'éjection ventriculaire est d'abord préservée. A long terme, les mécanismes compensatoires contre l'augmentation de la pression d'éjection (hypertrophie) ne suffisent plus, le volume télédiastolique augmente trop et la maladie évolue en cardiopathie dilatée avec dysfonction systolique. Le mécanisme est similaire à celui décrit dans la cardiopathie hypertensive. En effet, une augmentation de la postcharge est présente dans les deux cas. Le risque d'ischémie et d'arythmie est également augmenté chez les patients présentant ces modifications.<sup>60,95</sup>

#### **Critères diagnostiques**

Une cardiopathie valvulaire sur sténose aortique a été retenue si une sténose modérée ou sévère est diagnostiquée à l'échocardiographie, d'autant plus si le patient est suivi pour cette pathologie depuis longtemps, en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les observations suivantes sont possibles à l'échocardiographie : hypertrophie ventriculaire gauche et une fonction systolique préservée (à part si maladie avancée).

### **8.7.4 Insuffisance aortique**

#### **Physiopathologie**

Lors de l'insuffisance aortique, le volume télédiastolique est augmenté provoquant une augmentation de la tension de paroi et une dilatation ventriculaire. Une hypertrophie excentrique du ventricule gauche permet d'abord de diminuer la tension de paroi et de maintenir une fonction systolique adéquate. Plus la diastole est longue, plus les volumes augmentent (temps de régurgitation augmenté). Ainsi la tachycardie permet de maintenir des volumes plus bas. Lorsque la maladie aortique progresse, le ventricule gauche se dilate d'avantage, le remodelage ventriculaire se poursuit avec augmentation de formation de fibrose. Ceci engendre une diminution de la contractilité ventriculaire gauche et de sa compliance. Les volumes télésystoliques et la pression télédiastolique s'élèvent encore avec une augmentation de la pression auriculaire gauche et des capillaires pulmonaires. Le risque ischémique est augmenté chez ces patients pour plusieurs raisons : l'hypertrophie, diminution de la pression de perfusion coronarienne (pression diastolique aortique basse et pression télédiastolique ventriculaire élevée), et augmentation de la demande en oxygène car la tension de paroi est augmentée.<sup>96</sup>

#### **Critères diagnostiques**

Une cardiopathie valvulaire sur insuffisance aortique a été retenue si une insuffisance aortique modérée ou sévère est diagnostiquée à l'échocardiographie, d'autant plus si le patient est suivi pour cette pathologie depuis longtemps, et en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les observations suivantes sont possibles à l'échocardiographie : dilatation du ventricule gauche, FEVG  $\leq$  40 %.

## 8.7.5 Sténose mitrale

### Physiopathologie

En cas de sténose mitrale, nous observons une diminution du flux sanguin de l'oreillette gauche au ventricule gauche, résultant en une diminution du remplissage ventriculaire gauche et de pression de remplissage télédiastolique ventriculaire gauche. Pour la même raison, la vidange de l'oreillette gauche n'est pas complète, provoquant une augmentation de pression télédiastolique dans cette dernière. Ce mécanisme augmente la différence de pression entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche et peut initialement maintenir un flux transmitral suffisant. Puis progressivement, l'augmentation de pression dans l'oreillette gauche va mener à une dilatation de l'oreillette gauche et en cas de pathologie sévère à une augmentation de la pression artérielle pulmonaire.<sup>97</sup>

### Critères diagnostiques

Une cardiopathie valvulaire sur sténose mitrale a été retenue si une sténose mitrale modérée ou sévère est diagnostiquée à l'échocardiographie, d'autant plus si le patient est suivi pour cette pathologie depuis longtemps, et en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les observations suivantes sont possibles à l'échocardiographie : dilatation de l'oreillette gauche, signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire.

## 8.7.6 Insuffisance mitrale

### Physiopathologie

L'insuffisance mitrale est la plupart du temps secondaire. Lorsqu'elle est secondaire à une lésion/dysfonction de l'oreillette gauche ou du ventricule gauche, elle ne sera pas considérée comme étiologie principale de l'insuffisance cardiaque car le remodelage cardiaque initial est provoqué par un autre mécanisme.

Dans l'insuffisance mitrale, nous observons une augmentation des volumes. En effet, lors de la systole, la valve mitrale laisse passer une partie du volume du ventricule gauche dans l'oreillette gauche puis ce volume est transféré au ventricule gauche lors de la diastole. Progressivement une dilatation de l'oreillette gauche est observée, ainsi qu'une dilatation et hypertrophie excentrique du ventricule gauche. La FEVG est d'abord préservée grâce à la précharge élevée et à la postcharge basse malgré un défaut de contractilité dû au remodelage et dilatation ventriculaire. Lors de la progression de la dilatation ventriculaire gauche, une dysfonction systolique est observée.<sup>98</sup>

### Critères diagnostiques

Une cardiopathie valvulaire sur insuffisance mitrale a été retenue si une insuffisance mitrale modérée ou sévère primaire est diagnostiquée à l'échocardiographie, d'autant plus si le patient est suivi pour cette pathologie depuis longtemps, et en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les observations suivantes sont possibles à l'échocardiographie : dilatation du ventricule gauche, dilatation de l'oreillette gauche. Une insuffisance mitrale secondaire pourra être retenue comme étiologie secondaire ou tertiaire de l'insuffisance cardiaque si cette dernière est sévère, et qu'une péjoration de la maladie (symptômes, hospitalisation...) est observée depuis l'apparition de la valvulopathie.

## **8.7.7 Insuffisance tricuspидienne**

### **Physiopathologie**

L'insuffisance tricuspидienne est en majorité secondaire à une dysfonction ventriculaire droite et rarement une cause primaire d'insuffisance cardiaque.<sup>99</sup> L'insuffisance tricuspидienne peut être bien tolérée jusqu'à ce qu'elle soit sévère car le ventricule droit s'adapte bien aux modifications de volume. Une surcharge volémique va s'installer, et une dilatation des cavités droites va être observée. Un bombement du septum inter-auriculaire dans l'oreillette gauche va être présent lors de surcharge importante. L'anneau tricuspидien va également se dilater et péjorer encore l'insuffisance tricuspидienne. La fonction systolique ventriculaire droite peut être altérée, surtout lors de maladie avancée.<sup>100,101</sup>

### **Critères diagnostiques**

Une cardiopathie valvulaire sur insuffisance tricuspидienne a été retenue si une insuffisance tricuspидienne sévère primaire est diagnostiquée à l'échocardiographie, d'autant plus si le patient est suivi pour cette pathologie depuis longtemps et en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les observations suivantes sont possibles à l'échocardiographie : dilatation du ventricule droit, dilatation de l'oreillette droite.

## **8.8 Autres étiologies de l'insuffisance cardiaque**

Les autres étiologies du registre de l'insuffisance cardiaque représentent chacune un pourcentage faible des insuffisances cardiaques. Pour cette raison, elles ont toutes été classifiées sous « autre » pour les analyses statistiques présentées dans cette thèse. Nous décrivons néanmoins les critères retenus pour la classification.

### **8.8.1 Cardiomyopathie toxique**

La cardiomyopathie toxique se manifeste le plus souvent par une cardiomyopathie dilatée. Les toxiques les plus fréquents sont l'alcool et certaines chimiothérapies. Une cardiomyopathie toxique a été retenue si un lien entre un cardiotoxique et le développement de l'insuffisance cardiaque peut être établi, avec une consultation cardiologique confirmant ce diagnostic, si une amélioration de la FEVG est objectivée après l'arrêt du toxique et lors de l'exclusion d'une atteinte ischémique ou d'une autre origine. Les observations suivantes sont possibles à l'échocardiographie : dilatation du ventricule gauche et une diminution de la FEVG < 45 %.<sup>102</sup>

### **8.8.2 Cardiopathie sur hypertension artérielle pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire peut mener à une insuffisance cardiaque droite.<sup>103</sup> Une cardiopathie sur HTAP a été retenue si le patient est connu pour une pathologie causant une HTAP selon les guidelines de l'ESC excepté les étiologies cardiaques et un cathétérisme cardiaque droit compatible avec une HTAP.

En cas d'absence de cathétérisme droit, une probabilité au moins intermédiaire d'HTAP à l'échocardiographie permet de retenir ce diagnostic, en l'absence d'une autre étiologie plus probable. Les signes indirects d'HTAP sont décrits dans le Tableau 3 et Tableau 4. Une dilatation ventriculaire droite et une dysfonction systolique droite peuvent également être retrouvées.<sup>103-105</sup>

Vmax régurgitation tricuspidienne (m/s)	Présence d'autres signes écho d'HTAP (a)	Probabilité écho d'HTAP
≤2,8 ou non mesurable	Non	Basse
≤2,8 ou non mesurable	Oui	Intermédiaire
2,9-3,4	Non	Intermédiaire
2,9-3,4	Oui	Elevée
<3,4	Pas nécessaire	Elevée

TABLEAU 3: PROBABILITÉ ÉCHOCARDIOGRAPHIQUE D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE. ADAPTÉ DE<sup>105</sup>

(a) : Signes échocardiographiques positifs si au moins 2 signes de 2 catégories différentes (A,B,C)

A : Ventricules	B : Artère pulmonaire	C : Veine cave inférieure et oreillette droite
Rapport diamètre basal VD/VG>1.0	Flux éjectionnel VD<105msec et/ou notching midsystolique	Diamètre VCI>21 avec diminution collapse inspiratoire
Aplatissement du septum IV	Régurgitation pulmonaire diastolique précoce >2,2 m/sec	Surface OD en fin de systole >18 cm <sup>2</sup>
	Diamètre AP >25 mm	

TABLEAU 4: SIGNES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE. ADAPTÉ DE<sup>105</sup>

### 8.8.3 Autres cardiopathies/cardiomyopathies

Pour les cardiopathies/cardiomyopathies congénitales, héréditaires, ou rares (p.ex ; sarcoïdose, amyloïdose) le diagnostic a été retenu suite à un avis spécialisé avec bilan complet. Les cardiomyopathies dilatées sans cause retrouvée ont été classées sous : cardiomyopathies dilatées d'étiologie indéterminée.

### 8.8.4 Cardiopathie d'étiologie « inconnue »

Si l'insuffisance cardiaque ne correspond à aucun critère ci-dessus, elle est classée sous « inconnue ». A noter que ces patients ont souvent eu un bilan extensif (consultation spécialisée, Irm, coronarographie) ne permettant pas de mettre en évidence une étiologie ou que l'étiologie primaire ne peut pas être déterminée entre plusieurs pathologies.

Etiologie	Histoire clinique	Echocardiographie
Ischémique	ATCD d'événement ischémique Atteinte de 2 ou 3 vaisseaux à l'imagerie ou 1 vaisseau principal	Hypo/akinésie de paroi en lien avec les atteintes coronaires FEVG < 50 % VG : VTD > 61 mL/m <sup>2</sup> (F), > 74 mL/m <sup>2</sup> (M)
Hypertensive	HTA Mal contrôlée > 2 classes de médicaments	HVG : 95 g/m <sup>2</sup> (F), 115 g/m <sup>2</sup> (M) Dysfonction diastolique : -OG > 34 mL/m <sup>2</sup> -E/e' > 14 -moyenne vitesse e' septal et latéral < 9 cm/s -VRT > 2.8 m/s FEVG > 50 %
Rythmique	Arythmie connue Episodes récidivants de décompensation cardiaque d'origine rythmique	Amélioration FEVG après traitement de l'arythmie Dilatation OG > 34 mL/m <sup>2</sup> si FA ou flutter
Valvulaire : SM	SM modérée à sévère	OG > 34 mL/m <sup>2</sup> Probabilité au moins intermédiaire d'HTAP
IM	IM primaire modérée à sévère	VG : VTD > 61 mL/m <sup>2</sup> (F), > 74 mL/m <sup>2</sup> (M) OG > 34 mL/m <sup>2</sup>
SA	SA modérée à sévère	HVG : 95 g/m <sup>2</sup> (F), 115 g/m <sup>2</sup> (M) FEVG > 40 %
IA	IA modérée à sévère	VG: TDV > 61 mL/m <sup>2</sup> (F), > 74 mL/m <sup>2</sup> (M) FEVG < 50 %
IT	IT sévère	VD: TDV > 74 mL/m <sup>2</sup> (F) > 87 mL/m <sup>2</sup> (M) OD > 27 mL/m <sup>2</sup> (F) > 32 mL/m <sup>2</sup> (M)
HTAP	BPCO ou autre cause d'HTAP (Excepté groupe 2) HTAP au cathétérisme droit	Probabilité au moins intermédiaire d'HTAP (Table 1.1, 1.2) VD: TDV > 74 mL/m <sup>2</sup> (F), > 87 mL/m <sup>2</sup> (M) Dysfonction systolique VD
Toxique	Cardiotoxique identifié Confirmation par le spécialiste Exclusion cause ischémique	VG : VTD > 61 mL/m <sup>2</sup> (F), > 74 mL/m <sup>2</sup> (H) FVEVG < 45 %

**TABLEAU 5: CRITÈRES DIAGNOSTIQUES PAR ÉTIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE**

ATCD : antécédents, FEVG: fraction d'éjection ventricule gauche, VG: ventricule gauche, VTD: volume télédiastolique, F: femmes, H: hommes, HTA: hypertension, HVG: hypertrophie ventricule gauche, OG: oreillette gauche, VRT: vitesse de régurgitation tricuspидienne, FA: fibrillation auriculaire, IM: insuffisance mitrale, SA: sténose aortique, IA: insuffisance aortique, IT: insuffisance tricuspидienne, VD: ventricule droit, OD: oreillette droite, BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive

# 9 Registre de l'insuffisance cardiaque

## 9.1 Patients

De 2014 à 2021, 1031 patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë décompensée dans le service de médecine interne générale ont été recrutés dans le registre de l'insuffisance cardiaque aiguë des Hôpitaux Universitaire de Genève (HUG) (ClinicalTrials.gov NCT02444416). Les critères d'inclusions étaient les suivants : BNP > 100 ng/L, ou pro-BNP > 300 ng/L, et la présence de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque selon la définition de l'ESC.<sup>21</sup> Tous les dossiers ont été validés par un investigateur senior ayant de l'expertise dans le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique (protocole CER 14-019). Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Des données concernant l'âge, le genre, la présentation clinique, le poids, les signes vitaux et les antécédents des patients ont été récoltées. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés chez tous les patients : bilan biologique avec formule sanguine complète, fonction rénale, et électrolytes, un ECG, une radiographie du thorax, et une échocardiographie.

Un suivi à 3 et 12 mois puis à 2 et 3 ans a été effectué avec l'aide des médecins traitants des patients et d'une consultation régulière du serveur de l'hôpital. Ces suivis contiennent des informations sur la mortalité, les réadmissions, l'état clinique et les traitements.

## 9.2 Issues cliniques

L'issue clinique primaire est la mortalité ou la ré hospitalisation toute cause confondue. Les issues cliniques secondaires sont la mortalité toute cause confondue, la mortalité ou ré hospitalisation de cause cardiovasculaire, et la mortalité cardiovasculaire. Une insuffisance cardiaque, un événement ischémique ou un événement vasculaire cérébral étaient considérées comme des causes cardiovasculaires.

## 9.3 Statistiques

Nous avons utilisé la médiane (intervalle interquartile) pour les données continues et le nombre (%) pour les données catégorielles, selon le cas. Les tests de Student ou de Mann-Whitney-Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les données quantitatives, et le test de Chi-carré ou de Fischer pour les comparaisons catégorielles. La distribution de ces variables a été testée et des tests non paramétriques ont été utilisés en cas de distribution non normale. Pour les résultats de l'étude, nous avons utilisé l'analyse de survie avec le test de Log-Rank pour l'analyse non ajustée, les diagrammes de Kaplan-Meier et les modèles de risques proportionnels de Cox pour l'exploration multivariée. Le modèle multivarié comprenait des variables qui étaient associées aux issues cliniques lors de l'analyse non ajustée ( $p < 0,2$ ), ainsi que des variables communément reconnues et identifiées dans des études antérieures. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique R, version 3.1.1 ([www.cran.r-project.org](http://www.cran.r-project.org))

# 10 Résultats

## 10.1 Prévalence

Les étiologies primaires retrouvées sont les suivantes : cardiopathie ischémique (250 (24 %)), cardiopathie hypertensive (236 (23 %)), cardiopathie valvulaire (140 (14 %)) cardiopathie rythmique (117 (11 %)), autre (171 (17 %)). Dans les étiologies classées sous autre lors des analyses statistiques, nous observons : 4 % de cardiomyopathie dilatée d'origine indéterminée : 4 % de cardiopathie sur hypertension artérielle pulmonaire, 3 % de cardiopathie toxique, moins de 1 % de cardiopathie congénitale et héréditaire et moins de 6 % d'autre cause. Malgré un bilan extensif, l'étiologie principale reste inconnue chez 11 % des patients (113).

Une étiologie secondaire a été attribuée à 49 % des patients et tertiaire à 15 % des patients. Pour les étiologies secondaires et tertiaires, les plus fréquentes sont également l'étiologie ischémique, hypertensive, valvulaire et rythmique mais dans des proportions différentes. Pour l'étiologie secondaire, la cardiopathie rythmique est largement la plus fréquente (39 %), suivi de l'ischémique (23 %), la valvulaire (18 %) et l'hypertensive (15 %). Pour l'étiologie tertiaire, la cardiopathie rythmique est encore plus prépondérante (41 %), suivie de l'ischémique, l'hypertensive et la valvulaire (environ 16 % chacune).

La cardiopathie valvulaire la plus fréquemment rencontrée est la sténose aortique (52 %) devant l'insuffisance mitrale (24 %), l'insuffisance aortique (13 %), la sténose mitrale (6 %) et l'insuffisance tricuspидienne (5 %). Voir Tableau 6 et Figure 7

## 10.2 Pronostic

La cardiopathie valvulaire est associée au plus mauvais pronostic. Les analyses univariées montrent une mortalité et réadmission toute cause plus élevée (HR=1.74,  $p<0.001$ ), une mortalité toute cause plus élevée (HR=1.61,  $p<0.001$ ), une mortalité et réadmission de cause cardiovasculaire plus élevée (HR=1.74,  $p<0.001$ ), une mortalité de cause cardiovasculaire plus élevée (HR=2.49,  $p<0.001$ ), en comparaison avec les autres étiologies.

Ces résultats sont confirmés par les analyses multivariées avec une mortalité et réadmission toute cause plus élevée (HR=1.8,  $p<0.001$ ), une mortalité toute cause plus élevée (HR=1.51,  $p=0.004$ ), une mortalité et réadmission de cause cardiovasculaire plus élevée (HR=1.73,  $p<0.001$ ), une mortalité de cause cardiovasculaire plus élevée (HR=2.16,  $p<0.001$ ). Voir Tableau 7 et Figure 8.

Caractéristiques	Total, N=1,031
Genre, n / N ( %)	
Femme	430 / 1027 (42 %)
Homme	597 / 1027 (58 %)
Age, Moyenne [Médiane](DS)	76 [78](14)
IMC, Moyenne [Médiane](DS)	26.7 [25.5](6.4)
Insuffisance cardiaque de novo	353 / 1031 (34 %)
Histoire clinique n / N ( %)	
Hypertension	786 / 1031 (76 %)
Diabète	342 / 1031 (33 %)
Insuffisance rénale chronique	348 / 1031 (34 %)
Obésité	479 / 1031 (46 %)
Tabagisme ancien ou actif	602 / 1031 (59 %)
Classe NYHA admission n / N ( %)	
I	8 / 1031 (0.8 %)
II	74 / 1031 (7.2 %)
III	385 / 1031 (37 %)
IV	564 / 1031 (55 %)
TAS admission, Moyenne [Médiane](SD)	142 [140](27)
TAD admission, Moyenne [Médiane](SD)	82 [81](20)
FC admission, Moyenne [Médiane](SD)	92 [88](33)
NT-Pro-BNP admission, Moyenne [Médiane](SD)	8389 [4275](11405)
Hb admission, Moyenne [Médiane](SD)	124 [125](23)
eGFR admission, Moyenne [Médiane](SD)	118 [71](213)
Traitements admission, n / N ( %)	
IEC	278 / 1031 (27 %)
ARA	306 / 1031 (30 %)
Diurétiques	518 / 1031 (50 %)
Bêta-bloquants	562 / 1031 (55 %)
Inhibiteurs canaux calciques	262 / 1031 (25 %)
Antiarythmiques	98 / 1031 (9.5 %)
Anti-agrégants	451 / 1031 (44 %)
Anticoagulants	398 / 1031 (38 %)
Hypolémiants	466 / 1031 (45 %)
Antagonistes récepteur minéralocorticoïde	131 / 1031 (13 %)
Digoxine	43 / 1031 (4.2 %)

Caractéristiques	Total, N=1027
Etiologie primaire, n / N ( %)	
Ischémique	250 / 1027 (24 %)
Hypertensive	236 / 1027 (23 %)
Valvulaire	140 / 1027 (14 %)
Rythmique	117 / 1027 (11 %)
Autre	171 / 1027 (17 %)
Inconnue	113 / 1027 (11 %)
Valvulopathie, n / N ( %)	Total, N=140
Sténose aortique	72 / 140 (51 %)
Insuffisance mitrale	35 / 140 (26 %)
Insuffisance aortique	18 / 140 (13 %)
Sténose mitrale	8 / 140 (6 %)
Insuffisance tricuspидienne	7 / 140 (5 %)

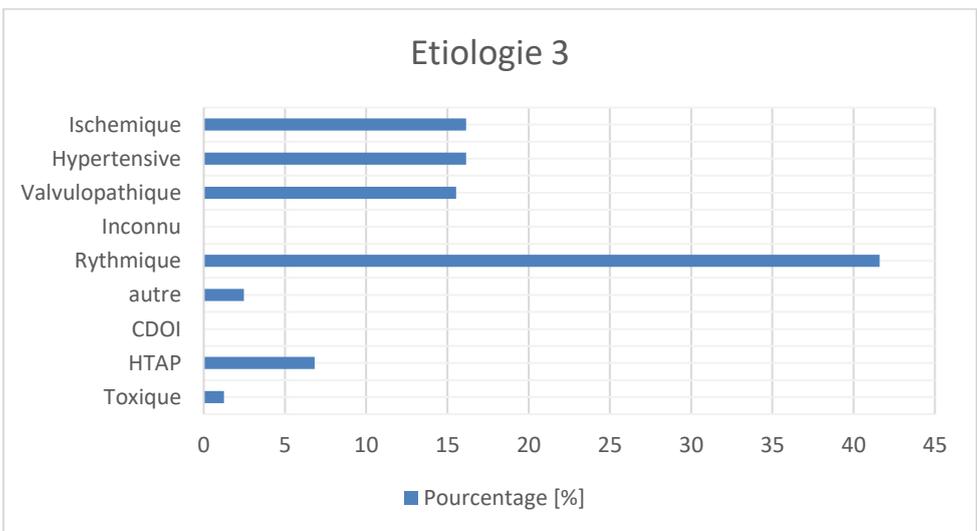
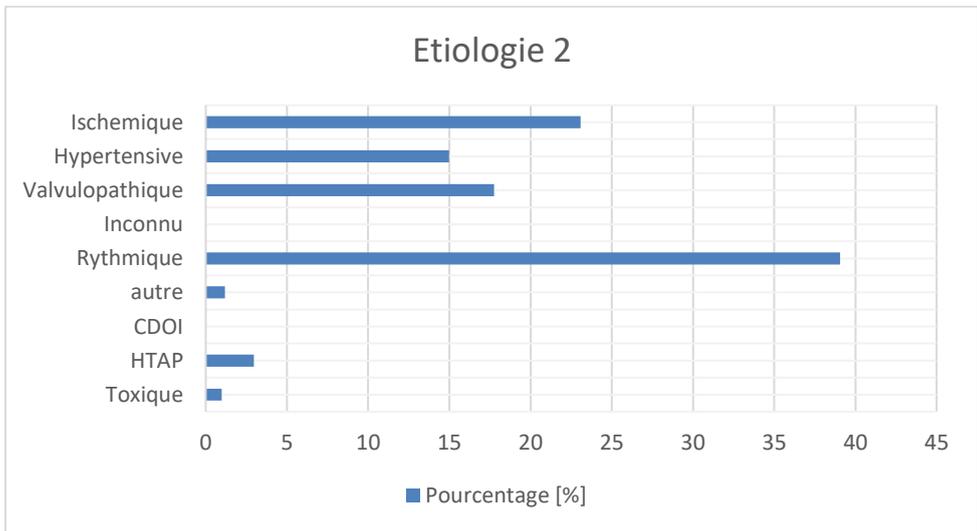
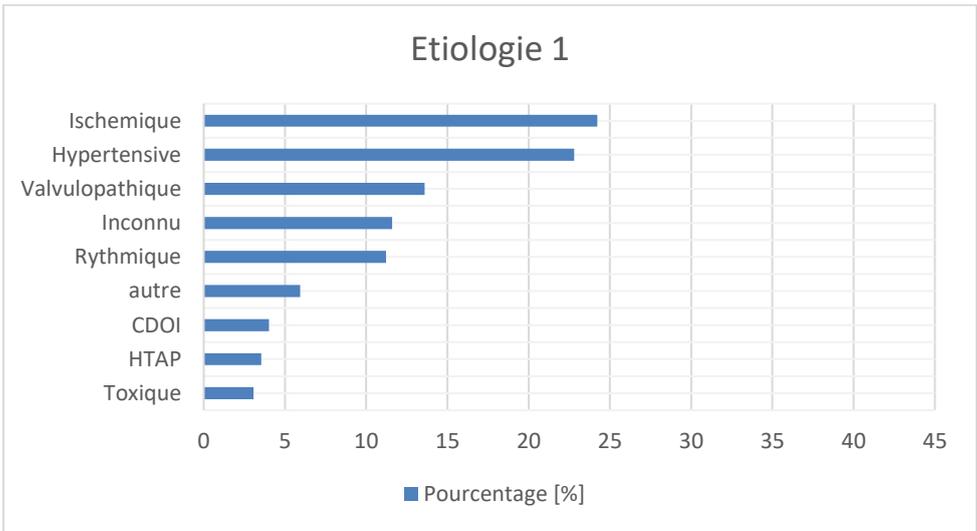
**TABEAU 6: CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS**

TAS : tension artérielle systolique (mmHg), eGFR: débit de filtration glomérulaire estimé, Hb: hémoglobine; ICFEP: Insuffisance cardiaque à FEVG préservée, ICFED: Insuffisance cardiaque à FEVG diminuée, FC: fréquence cardiaque, DS: déviation standard, IMC: indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)

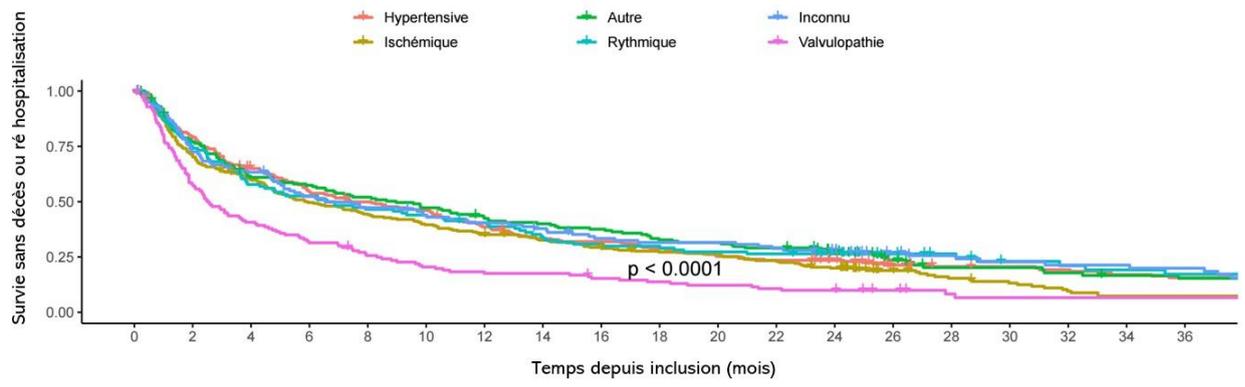
Etiologies principales	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Mortalité et ré hospitalisation toute cause HR (95 %IC)	Valeur p	Mortalité et ré hospitalisation toute cause HR (95 %IC)	Valeur p
Hypertensive				
Ischémique	1.21 (1.00, 1.46)	0.051	1.16 (0.93, 1.44)	0,2
Valvulaire	1.76 (1.41, 2.20)	<b>&lt;0,001</b>	1.80 (1.44, 2.26)	<b>&lt;0,001</b>
Rythmique	1.03 (0.81, 1.31)	0.806	1.11 (0.86, 1.42)	0,4
Autres	0.96 (0.78, 1.19)	0.698	1.03 (0.82, 1.30)	0,8

**TABEAU 7: ASSOCIATION ENTRE L'ÉTILOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE ET LE PRONOSTIC**

HR : Hazard ratio, IC : intervalle de confiance



**FIGURE 7: PRÉVALENCE PAR ÉTILOGIE PRIMAIRE, SECONDAIRE ET TERTIAIRE**



**FIGURE 8: ANALYSE DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER POUR DÉCÈS ET RÉ HOSPITALISATION TOUTE CAUSE**

# 11 Discussion

## 11.1 Prévalence

La prévalence des différentes cardiopathies retrouvées dans notre registre correspond globalement aux prévalences déjà connues. En effet, la cardiopathie ischémique reste la plus fréquente, suivie de la cardiopathie hypertensive et valvulaire. La cardiopathie rythmique est peu décrite dans les études. Ceci est probablement dû à un classement de ces patients sous comorbidité « fibrillation auriculaire » et non sous cardiopathie rythmique. Une étude récente sur les troubles du sommeil retrouve cependant des résultats congruents avec une prévalence de cardiopathie rythmique chez les patients insuffisants cardiaque élevée à 21 %.<sup>65</sup>

La prévalence de cardiomyopathie dilatée chez les patients du registre de l'insuffisance cardiaque est moins élevée que dans la littérature. La cardiomyopathie dilatée est définie selon l'ESC par la présence d'une dilatation ventriculaire gauche et d'une dysfonction systolique en absence de de cause ischémique ou pression de remplissage anormale (p.ex. hypertension ou valvulopathie).<sup>54</sup> C'est cette définition qui est probablement utilisée dans la majorité des études.

Les bilans exhaustifs effectués chez les patients du registre de l'insuffisance cardiaque favorisent le diagnostic de pathologies plus rares à l'origine de cardiomyopathie dilatée. Nous avons alors utilisé la définition de cardiomyopathie dilatée idiopathique qui exclut toute cardiomyopathie dilatée pour laquelle une cause a été retrouvée (p.ex. médicamenteuse, toxique, infiltrative, endocrinologique..), réduisant ainsi le nombre de patient correspondant à la définition.<sup>106</sup>

La cardiomyopathie dilatée, 3ème cause de cardiopathie dans la plupart des études citée ci-dessus est centrale dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. La classification que nous proposons permet d'identifier les différentes causes et pourrait faire l'objet de prévention/ prise en charge ciblée.

## 11.2 Pronostic

Le mauvais pronostic des patients avec une cardiopathie valvulaire corrèle avec les données déjà présentes dans la littérature. En effet, la sténose aortique est connue comme facteur de mauvais pronostic, surtout chez les patients symptomatiques avec une sténose sévère, ce qui est le cas de la majorité des patients évalués dans notre étude.<sup>107-109</sup> L'insuffisance mitrale primaire a également un mauvais pronostic, surtout si elle sévère et n'est pas opérée.<sup>98</sup> Une variabilité notamment dans l'évaluation de la sévérité de la sténose aortique pourrait être une explication de la difficulté à reconnaître et suivre ces patients et à proposer une intervention au moment adéquat.<sup>110</sup> En effet, tant pour la sténose aortique sévère que pour la régurgitation mitrale sévère symptomatique, une intervention chirurgicale améliore la survie.<sup>98,110</sup> Les interventions chirurgicales ont évolué à travers les années, avec une meilleure survie post-interventionnelle des techniques plus récentes : par exemple meilleure survie après une plastie mitrale qu'un remplacement mitral.<sup>111</sup> Assurer un suivi optimal aux patients avec une valvulopathie, pourrait diminuer la mortalité et est préconisé par les dernières recommandations ESC sur l'insuffisance cardiaque.<sup>21</sup>

Des études antérieures ont montré que la cardiopathie ischémique est associée au plus mauvais pronostic.<sup>52,61</sup> Des progrès récents sur la prise en charge de ces patients notamment dans la prévention, les techniques d'angioplastie et la médication pourraient expliquer l'amélioration du pronostic de ces patients.<sup>112-114</sup>

### **11.3 Force et limitations**

La force principale de cette thèse est inhérente à la méthode utilisée : un registre de cohorte observationnelle, qui permet d'observer les patients sans influence d'une intervention extérieure. Les patients ne sont pas sélectionnés comme dans les études randomisées contrôlées et la majorité des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë sont inclus ce qui permet une bonne représentativité de la population.

L'utilisation des critères de classification permet une meilleure identification des patients qui doivent bénéficier d'un suivi rapproché comme les patients souffrant d'une cardiopathie valvulaire. Chez ces derniers, discuter d'une intervention chirurgicale précoce aux recommandations actuelles, pourrait avoir un impact sur le pronostic.

Une autre force importante est la faisabilité de la classification proposée. En effet, les critères choisis nécessitent des informations d'anamnèse/antécédents faciles à obtenir et une imagerie non invasive avec un coût raisonnable.

La limitation essentielle de cette étude est la part de subjectivité présente dans la classification. En effet, les critères ne sont pas validés et ne suffisent pas toujours, laissant à l'investigateur l'établissement du diagnostic définitif. La réalisation d'autres études similaires permettrait d'affiner ces critères afin de diminuer la part de subjectivité du diagnostic et de confirmer les résultats obtenus.

Le faible nombre de cardiopathies classées sous « autre » limite la puissance des résultats concernant ces pathologies et leur pronostic. Pour la cardiopathie valvulaire, il serait intéressant d'évaluer le pronostic selon le type de valvulopathie et selon le moment de l'intervention chirurgicale, données disponibles dans le registre de l'insuffisance cardiaque. Actuellement, le nombre limité dans chaque catégorie ne permet pas une analyse significative de ces données.

## 12 Conclusion

Le pronostic des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque aiguë est influencé par l'étiologie de leur insuffisance cardiaque chronique. Les étiologies les plus fréquentes sont les suivantes : ischémiques, hypertensives, rythmiques et valvulaires. La cardiopathie valvulaire est associée au plus mauvais pronostic. Un suivi rapproché est préconisé chez ces patients.

Des études similaires sont nécessaires pour valider ces résultats et affiner les critères de classification par étiologies. En cas de confirmation d'un pronostic défavorable de la cardiopathie valvulaire, une réévaluation des recommandations sur les différentes interventions et la temporalité de ces dernières serait indiquée.

Chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, hypertensive ou rythmique, la poursuite d'une prévention active et d'une prise en charge adaptées aux guidelines actuels est essentielle.

## Liste des figures

Figure 1: Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque. Adapté de <sup>21</sup> .....	11
Figure 2: Risque de mortalité intra-hospitalière de l'insuffisance cardiaque aiguë. Adapté de <sup>2</sup> .....	20
Figure 3: Prédiction du risque de mortalité de l'insuffisance cardiaque. Adapté de <sup>50</sup> .....	20
Figure 4: Classification des cardiomyopathies. Adapté de <sup>51</sup> .....	21
Figure 5: Estimation des années vécues avec une incapacité pour l'insuffisance cardiaque en 2010, par cause et région. Adapté de <sup>52</sup> .....	22
Figure 6: Stades de la cardiopathie hypertensive. Adapté de <sup>1</sup> .....	27
Figure 7: Prévalence par étiologie primaire, secondaire et tertiaire .....	39
Figure 8: Analyse de survie de Kaplan-Meier pour décès et ré hospitalisation toute cause .....	40

# Liste des tableaux

Tableau 1: Symptômes et signes typiques d'insuffisance cardiaque. Adapté de <sup>21</sup> .....	10
Tableau 2: Classification NYHA .....	14
Tableau 3: Probabilité échocardiographique d'hypertension artérielle pulmonaire. Adapté de <sup>105</sup> .....	33
Tableau 4: Signes échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire. Adapté de <sup>105</sup> .	33
Tableau 5: Critères diagnostiques par étiologie de l'insuffisance cardiaque chronique.....	34
Tableau 6: Caractéristiques des patients.....	38
Tableau 7: Association entre l'étiologie de l'insuffisance cardiaque chronique et le pronostic..	38

# Bibliographie

1. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail.* Aug 2017;5(8):543-551.
2. Royston P, Altman DG. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA.* May 25 2005;293(20):2467-2468; author reply 2468.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* Apr 1 2014;63(12):1123-1133.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* Oct 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* Feb 23 2010;121(7):948-954.
6. 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. *JAMA.* Jan 8 2003;289(2):194-202.
7. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* Sep 2007;93(9):1137-1146.
8. 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.* Sep 2004;25(18):1614-1619.
9. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* Aug 30 2013;113(6):646-659.
10. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* Mar 20 2018;137(12):e67-e492.
11. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* May 2013;6(3):606-619.
12. Mehta PA, Cowie MR. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart.* May 2006;92 Suppl 3(Suppl 3):iii14-18.
13. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Day of admission and clinical outcomes for patients hospitalized for heart failure: findings from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Circ Heart Fail.* May 2008;1(1):50-57.
14. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* Apr 2011;37(4):619-626.
15. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute

- Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* Feb 2005;149(2):209-216.
16. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* Jun 2016;18(6):613-625.
  17. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* Feb 15 2014;171(3):368-376.
  18. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* Mar 2016;18(3):242-252.
  19. 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.* Jul 20 2006;355(3):251-259.
  20. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* Jul 3 2012;126(1):65-75.
  21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* Sep 21 2021;42(36):3599-3726.
  22. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* Oct 21 2019;40(40):3297-3317.
  23. Conti L. PA, Lerch R. Insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique : mythe ou réalité ? *Rev Med Suisse.* 2008;4:2192-2197.
  24. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* Sep-Oct 2012;21(5):365-371.
  25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* Apr 2016;29(4):277-314.
  26. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* Mar 19 2002;105(11):1387-1393.
  27. Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. *Pathophysiology.* Dec 2018;25(4):277-284.
  28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* Oct 1 2023;44(37):3627-3639.
  29. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* Oct 14 2021;385(16):1451-1461.
  30. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat*

- Med.* Nov 2021;27(11):1954-1960.
31. 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.* Oct 2008;156(4):662-673.
  32. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* Nov 2006;27(22):2725-2736.
  33. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291.
  34. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, et al. Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. *PLoS Negl Trop Dis.* Feb 2018;12(2):e0006207.
  35. Parenica J, Spinar J, Vitovec J, et al. Long-term survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med.* Mar 2013;24(2):151-160.
  36. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* Nov 9 2010;122(19):1975-1996.
  37. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* Nov 8 2006;296(18):2217-2226.
  38. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, et al. Predictors of Post-discharge Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Card Fail Rev.* Nov 2017;3(2):122-129.
  39. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* Oct 2014;2(5):440-446.
  40. 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.* Feb 3 2009;119(4):515-523.
  41. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* Jul 2009;11(7):676-683.
  42. Berra G, Garin N, Stirnemann J, et al. Outcome in acute heart failure: prognostic value of acute kidney injury and worsening renal function. *J Card Fail.* May 2015;21(5):382-390.
  43. Carballo S, Musso P, Garin N, et al. Prognostic Value of the Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *J Clin Med.* Oct 15 2019;8(10).
  44. Aguirre Tejedó A, Miro O. [Precipitating factors in acute heart failure: a review]. *Emergencias.* Jun 2017;29(3):185-193.

45. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* Feb 2017;19(2):201-208.
46. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* Apr 28 2008;168(8):847-854.
47. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J.* Sep 1993;126(3 Pt 1):632-640.
48. 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.* Oct 1997;30(4):1002-1008.
49. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* Mar 1 1983;51(5):831-836.
50. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* Dec 10 2002;106(24):3068-3072.
51. van den Berge JC, Akkerhuis MK, Constantinescu AA, Kors JA, van Domburg RT, Deckers JW. Temporal trends in long-term mortality of patients with acute heart failure: Data from 1985-2008. *Int J Cardiol.* Dec 1 2016;224:456-460.
52. Pecini R, Moller DV, Torp-Pedersen C, Hassager C, Kober L. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure. *Int J Cardiol.* Jun 2 2011;149(2):211-215.
53. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* Mar 21 2006;113(11):1424-1433.
54. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* Jan 2008;29(2):270-276.
55. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* Dec 15 2012;380(9859):2095-2128.
56. Balmforth C, Simpson J, Shen L, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* Jun 2019;7(6):457-465.
57. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* Aug 7 2018;72(6):591-601.
58. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Heart Failure in Africa, Asia, the Middle East and South America: The INTER-CHF study. *Int J Cardiol.* Feb 1 2016;204:133-141.
59. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* Oct 2017;19(10):1242-1254.
60. Broyd CJ, Sen S, Mikhail GW, Francis DP, Mayet J, Davies JE. Myocardial ischemia in aortic stenosis: insights from arterial pulse-wave dynamics after

- percutaneous aortic valve replacement. *Trends Cardiovasc Med*. Aug 2013;23(6):185-191.
61. Investigators GC, Joseph P, Roy A, et al. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. *JAMA*. May 16 2023;329(19):1650-1661.
  62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. Dec 2016;69(12):1167.
  63. Udelson JE. Is Heart Failure Etiology Destiny?: Outcome and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail*. Jun 2019;7(6):466-468.
  64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Mar 2015;16(3):233-270.
  65. Wang T, Yu FC, Wei Q, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure patients with different etiologies. *Clin Cardiol*. Jul 2022;45(7):778-785.
  66. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. Jan 16 2002;39(2):210-218.
  67. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. Feb 25 2003;107(7):984-991.
  68. Yamagishi H, Kim S, Nishikimi T, Takeuchi K, Takeda T. Contribution of cardiac renin-angiotensin system to ventricular remodelling in myocardial-infarcted rats. *J Mol Cell Cardiol*. Nov 1993;25(11):1369-1380.
  69. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res*. Feb 15 2009;81(3):482-490.
  70. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*. Oct 1986;74(4):693-702.
  71. Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiol Clin*. Feb 2014;32(1):9-19, vii.
  72. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. May 2014;11(5):255-265.
  73. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. Aug 2017;19(8):71.
  74. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. Jan 2016;106(1):62-69.
  75. French BA, Kramer CM. Mechanisms of Post-Infarct Left Ventricular Remodeling. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2007;4(3):185-196.
  76. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. Jun 27 2000;101(25):2981-2988.
  77. Darbar D, Gillespie N, Choy AM, et al. Diagnosing left ventricular dysfunction after myocardial infarction: the Dundee algorithm. *QJM*. Nov 1997;90(11):677-

- 683.
78. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*. May 1985;71(5):889-900.
  79. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. May 22-29 1996;275(20):1557-1562.
  80. Diez J. Towards a new paradigm about hypertensive heart disease. *Med Clin North Am*. May 2009;93(3):637-645.
  81. Diez J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. Apr 2005;2(4):209-216.
  82. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. Mar 1 2000;35(3):569-582.
  83. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacretaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens*. Feb 2001;14(2):106-113.
  84. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C. Prevalence of echocardiographic left-atrial enlargement in hypertension: a systematic review of recent clinical studies. *Am J Hypertens*. Apr 2013;26(4):456-464.
  85. Stanton T, Dunn FG. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Ischemia. *Med Clin North Am*. Jan 2017;101(1):29-41.
  86. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. Feb 2003;41(2):218-223.
  87. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. Nov 15 2016;68(20):2217-2228.
  88. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. Oct 2017;103(19):1543-1552.
  89. Ellis ER, Josephson ME. Heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. Dec 2013;10(4):296-306.
  90. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation*. Dec 6 2005;112(23):3584-3591.
  91. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. Jul 2003;24(13):1231-1243.
  92. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. Apr 2010;11(3):223-244.
  93. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of

- Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. May 2010;11(4):307-332.
94. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med*. Feb 28 2002;346(9):677-682.
  95. Tempio D, Pruiti GP, Conti S, et al. Ventricular arrhythmias in aortic valve stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation. *Europace*. Jul 2015;17(7):1136-1140.
  96. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*. Aug 2018;43(8):315-334.
  97. Robinson S, Ring L, Augustine DX, et al. The assessment of mitral valve disease: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. Sep 27 2021;8(1):G87-G136.
  98. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*. Apr 2018;11(4):628-643.
  99. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. Sep 21 2017;38(36):2739-2791.
  100. Bruce CJ, Connolly HM. Right-sided valve disease deserves a little more respect. *Circulation*. May 26 2009;119(20):2726-2734.
  101. Sugimoto T, Okada M, Ozaki N, Kawahira T, Fukuoka M. Influence of functional tricuspid regurgitation on right ventricular function. *Ann Thorac Surg*. Dec 1998;66(6):2044-2050.
  102. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. Jun 14 2016;37(23):1850-1858.
  103. Cassady SJ, Ramani GV. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. May 2020;38(2):243-255.
  104. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*. Mar 2009;135(3):794-804.
  105. Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J*. Oct 2015;46(4):879-882.
  106. P. R. The diagnostic work up of genetic and inflammatory dilated cardiomyopathy. *e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice*. 2015;13.
  107. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest*. Apr 1998;113(4):1109-1114.
  108. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. Aug 31 2000;343(9):611-617.
  109. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. May-Jun 2014;56(6):565-571.
  110. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, et al. Recommendations on the

- echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Mar 1 2017;18(3):254-275.
111. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. Jan 31 2017;135(5):410-422.
112. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. Jan 7 2018;39(2):119-177.
113. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Apr 7 2021;42(14):1289-1367.
114. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. Sep 22 2023.