

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**Année 2018**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 07 Septembre 2018 à la faculté de médecine de Poitiers  
Par **Mlle Claire FALAISE**

Évaluation du paradoxe de l'obésité dans une cohorte de  
302 patients insuffisants cardiaques suivie par l'APIC

**Composition du jury**

Président : Monsieur le Professeur Joseph ALLAL

Membres : Monsieur le Professeur Luc-Philippe CHRISTIAENS  
Monsieur le Professeur Marc PACCALIN  
Monsieur le Docteur Benoit LEQUEUX

Directrice : Madame le Docteur Michaela REHMAN



Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

**Professeuses émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

**Lux Lucet in Tenebris.**

## **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le Professeur Joseph ALLAL**

Vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse.  
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre investissement dans le service de cardiologie, pour votre soutien et votre bienveillance auprès des internes.

### **Monsieur le Professeur Luc CHRISTIAENS**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour votre disponibilité et pour le savoir éclairé que vous m'avez transmis pendant ces quatre années d'internat.

### **Monsieur le Professeur Marc PACCALIN**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.  
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect. Vous dirigez un service compétent et accueillant dans lequel j'ai aimé travailler.

### **Madame le Docteur Michaela REHMAN**

Merci de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir guidée dans ce travail laborieux. Merci aussi de ton aide, de ta gentillesse et de ton enseignement pendant toute la durée de mon internat.

### **Monsieur le Docteur Benoit LEQUEUX**

Je te suis reconnaissante de juger cette thèse. Ton exercice de la médecine, varié et dynamique, est un exemple à suivre.

A mes grands-parents, qui m'ont transmis leur passion pour la musique et la littérature, dès mon plus jeune âge.

A mes parents et mes sœurs, qui par leur soutien mais aussi leurs folies, sont une source d'équilibre, d'humour et d'amour inépuisable.

A J-P et Laurent, mes (beaux-)frères adorés. A Eléa, Oscar et Maxence.

A Christian que j'admire, et ma famille allemande.

A Guillaume, soleil de ma vie.

A mes amies les plus proches, et amies de toujours : Marie-Lou, Maud, Barbara, Nour, Juliette, Clémence, Olivia, Manue.

A mes amis de la faculté de Tours qui me manquent, pour tous ces bons moments passés à grandir ensemble : Armine, Romain, Marie-Victoire, Duc, Hugo, Luc, Clélia, Camille, Antoine, Raphaëlle, Caro, Loïc & Tiffany, Théophile & Claire, Ske, Doud', Mitchou, Pauline, Sos', Arnaud, Arthur, Pierre, Adrien, Astrid, Lise, Claire, Grégoire, Florence.

Aux belles rencontres lors de mon internat de cardiologie à Poitiers : Adrien, Alexis & Florence, Estelle, Faustine, Hanaë, Désiré, Antoinette, Raphaël, Chris, Vico, Otriv, Mary, Laure-Anne, Chloé, Lauriane, Martin & Adrien, Pascal, Xavier, Paul, Willi.

A mes co-internes de promotion avec qui j'ai aimé travailler : Margaux, Clémence, Emma, Pierre et Bidegain. A Astrid et Diane, collègues mais surtout amies. A Carole, Adeline, Valentine, Mathilde et Sophie. A mon interne junior préféré : Ramonatxo. A tous les autres : Marine, Nicolas, Abdoulaye, Geoffrey, Gaël, Clara, Valentin, Thomas, Nadir.

A mes co-internes seniors qui m'ont tant appris. A Pauline, tu es un modèle pour moi. Merci à Cyril pour le temps que tu passes à transmettre tes connaissances aux plus jeunes. A Fanny et sa bonne humeur. A Alexandre et sa force tranquille. A Lordetti, Aurélie, Florent, Julien, Mathieu, Charles, Chainez.

A l'équipe médicale de Poitiers, qui m'a transmis la passion de la cardiologie : Corinne, Pascale, Sébastien, Jean, Nicolas, Dr Degand, Dr Le Gal. Merci Elisa pour ton enseignement, ta gentillesse, et tes sourires. Merci Rodrigue pour ton enseignement en rythmologie. Merci à tous les deux pour votre aide dans la réalisation de mon mémoire, et votre accompagnement pendant mon internat.

A Benjamin pour ton amitié et ton enseignement en rythmologie. A Quentin pour ta disponibilité, la gaité et l'enseignement que tu m'as apportés lors de mon stage enUSIC. A Matthieu, ta conception de la médecine et ton savoir sont un exemple pour moi.

Merci au Dr Coisne qui m'a fait découvrir le sujet du paradoxe de l'obésité dès mon premier semestre, et m'a apporté une aide précieuse dans ma recherche bibliographique.

Merci aussi aux équipes paramédicales du CHU de Poitiers, à celles d'USIC qui apportaient de la joie dans mon stage, à celles des étages et des explorations fonctionnelles. Merci à Julie et Claire qui m'ont aidé dans mon travail sur l'APIC.

Merci à l'équipe de cardiologie du Dr V.Lucke qui m'a initiée à la cardiologie. Merci à l'équipe de réanimation du Dr Vouloury, si accueillante. Merci à l'équipe de néphrologie du Dr Delbes, que je respecte tant. Merci enfin à l'équipe de cardiologie du Dr Valy, avec laquelle il est si agréable de travailler et d'apprendre chaque jour.

## PLAN

<b>I. Introduction</b> .....	9
I-1. L'insuffisance cardiaque .....	9
I-2. L'obésité.....	11
I-2. a. Généralités.....	11
I-2. b. Outils de mesure : IMC et tour de taille.....	13
I-2. c. Les complications du surpoids et de l'obésité.....	14
I-2. d. Les recommandations.....	14
I-3. Maigreur, dénutrition et cachexie.....	15
I-4. L'obésité, facteur de risque d'insuffisance cardiaque.....	16
I-5. Le paradoxe de l'obésité dans l'insuffisance cardiaque.....	19
I-6. Objectifs principal et secondaires de l'étude.....	21
<b>II. Matériel et Méthodes</b> .....	22
II-1. Schéma de l'étude.....	22
II-2. Collecte des données.....	22
II-2. a. Critères d'inclusion.....	22
II-2. b. Variables analysées.....	22
II-3. L'APIC.....	23
II-4. Critère de jugement.....	23
II-5. Analyse statistique.....	23
II-6. Considérations éthiques et réglementaires.....	24
<b>III. Résultats</b> .....	24
III-1. Caractéristiques cliniques et démographiques initiales.....	24
III-2. Objectif principal.....	26
III-2. a. Analyse univariée.....	26
III-2. b. Analyse multivariée.....	28
III-3. Objectifs secondaires.....	29
III-3. a. Analyse séparée du critère de jugement principal.....	29
III-3. b. Variation selon la classe de FEVG.....	31
III-4. Causes de décompensation cardiaque et de mortalité.....	33
<b>IV. Discussion</b> .....	34
IV-1. Analyse des résultats.....	34
IV-1. a. Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients.....	34
IV-1. b. Objectif principal.....	34
IV-1. c. Objectifs secondaires.....	36
IV-2. L'importance des comorbidités dans l'insuffisance cardiaque.....	36
IV-3. Explications physiopathologiques au paradoxe de l'obésité.....	36
IV-4. Les limites de l'IMC pour la mesure de l'obésité.....	38
IV-5. Faut-il encourager la perte de poids chez le patient obèse et insuffisant cardiaque ?.....	40
IV-6. Les limites de l'étude.....	42
<b>V. Conclusion</b> .....	42
<b>VI. Bibliographie</b> .....	43
<b>VII. Résumé</b> .....	48
<b>VIII. Serment</b> .....	49

## ABREVIATIONS

APIC	Appui Prévention Insuffisance Cardiaque
ARA2	Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRP	Protéine C Réactive
CV	Cardio-Vasculaire
DE	Dose Équivalente
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECG	Électrocardiogramme
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrillation Atriale
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
FRCV	Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires
HDL	How Density Lipoprotein-cholestérol
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Insuffisance Cardiaque
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
LDL-c	Low Density Lipoprotein-cholestérol
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
NT-proBNP	N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OG	Oreillette gauche
OMI	Œdèmes des Membres Inférieurs
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
PA	Pression Artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
TG	Triglycérides
VD	Ventricule Droit
VG	Ventricule Gauche
VO2 max	Consommation maximale en Oxygène

## **I. Introduction**

### **I-1. L'insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque (IC) est un problème majeur de santé publique.

L'âge moyen de survenue de l'IC est de 73,5 ans et 2/3 des patients ont plus de 70 ans. La prévalence augmente du fait du vieillissement des populations occidentales et du meilleur pronostic des maladies qui conduisent à l'IC. La prévalence de l'IC est de 1 à 2% de la population dans les pays développés et à plus de 10% chez les patients de plus de 70 ans (1)(2)(3)(4). On estime que l'IC affecte 38 millions de personnes dans le monde, et presque 6 millions aux États-Unis. En France, la prévalence est de 2.3% ce qui représente environ un million de personnes, et elle dépasse 15% chez les personnes âgées de plus de 85 ans. On note 120.000 nouveaux cas chaque année. L'incidence passe de 4‰ chez les hommes et 3‰ chez les femmes de 55 à 64 ans à 50‰ chez les hommes et 85‰ chez les femmes de 85 à 94 ans (5). Le pronostic de l'IC reste défavorable à court terme. La mortalité diminue mais reste très élevée. Il y a plus de 32.000 décès annuels attribuables à l'IC en France. Plus de 30% des patients meurent dans les 5 ans après avoir été diagnostiqués insuffisants cardiaques (6)(7). Les données européennes les plus récentes montrent que les taux de mortalité toutes causes à 12 mois pour les personnes hospitalisées et les patients insuffisants cardiaques stables en ambulatoires étaient respectivement de 17% et 7% et les taux d'hospitalisation à 12 mois respectivement de 44% et 32% (8). La mortalité toutes causes est souvent plus élevée chez les patients présentant une IC à FEVG altérée que chez ceux à FEVG préservée (8)(9).

En France, il y a environ 3.5 millions de consultations et 150.000 hospitalisations pour IC par an (première cause d'hospitalisation). La durée moyenne de séjour est de 11 jours. Les dépenses liées à l'IC représentent plus de 1% des dépenses médicales totales (5). Le coût annuel des hospitalisations représente 2/3 des dépenses de santé remboursées pour les patients en affection de longue durée pour IC, soit plus d'un milliard d'euros par an (10).

Il existe un retentissement fonctionnel et psychologique important. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire chez ces patients à la fois sur le plan médicamenteux et éducatif. Les réseaux d'aide à domicile permettent aux patients d'être éduqués sur leur pathologie et sur les signes de décompensation devant les amener à consulter.

Selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2016 (11), il s'agit d'un syndrome clinique associant 3 éléments :

- des symptômes typiques : une dyspnée au repos ou à l'effort, des œdèmes des membres inférieurs, une asthénie ;
- des signes caractéristiques de l'IC (tachycardie, polypnée, orthopnée, crépitations, épanchement pleural, élévation de la pression veineuse centrale, œdèmes périphériques, hépatomégalie) ;
- des preuves objectives d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos : une cardiomégalie, un souffle cardiaque, une élévation des peptides natriurétiques (NT-proBNP ou BNP), une anomalie constatée à l'échocardiographie.

La classification la plus récente de l'IC est basée sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). On distingue trois types d'IC : IC à FEVG altérée (FEVG < 40%), IC à FEVG moyennement altérée (FEVG entre 40 et 49%) et IC à FEVG préservée (FEVG ≥ 50%).

Si le patient ne présente pas de symptôme ou de signe d'IC avec une FEVG altérée, il est classé comme une dysfonction systolique du ventricule gauche (VG) asymptomatique.

Pour classer l'IC, on utilise la classification NYHA (New York Health Association), qui est semi-quantitative :

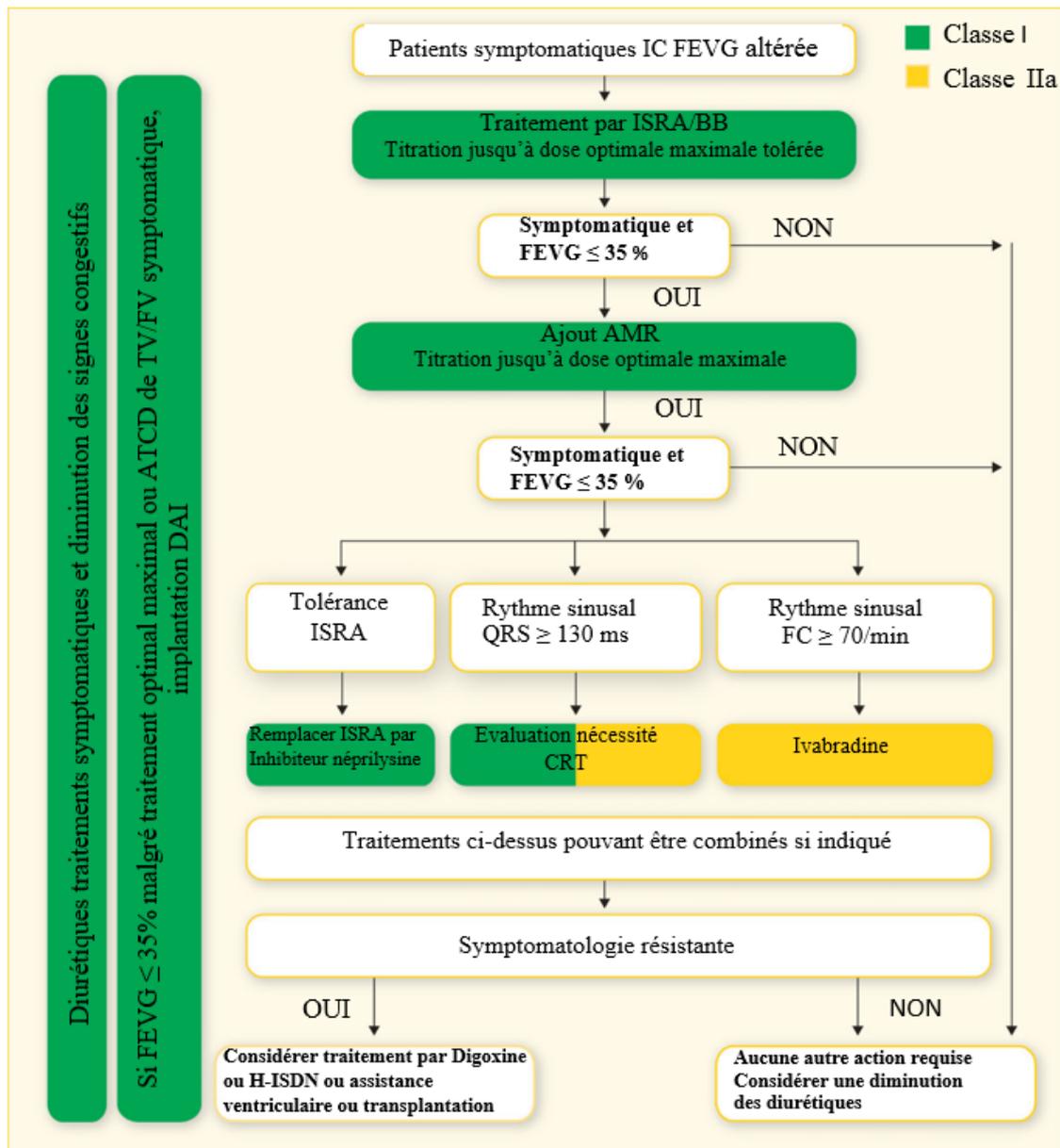
- NYHA 1 : Patient asymptomatique,
- NYHA 2 : Dyspnée pour des efforts importants et inhabituels,
- NYHA 3 : Dyspnée pour des efforts de la vie courante,
- NYHA 4 : Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos.

Si les symptômes sont inchangés pendant un mois on parle d'IC stable. L'IC avancée ou terminale est définie par une symptomatologie sévère, des décompensations cardiaques récurrentes et une dysfonction cardiaque sévère.

Les principales étiologies d'IC sont les suivantes : cardiopathies ischémiques, dilatées, hypertensives, valvulaires, hypertrophiques, restrictives, rythmiques, congénitales.

Les objectifs du traitement chez les patients insuffisants cardiaques sont d'améliorer leur état clinique, leur capacité fonctionnelle et leur qualité de vie, de prévenir les hospitalisations et de réduire la mortalité.

L'ESC 2016 a mis en place un algorithme décisionnel pour le traitement de l'IC à FEVG altérée (Figure 1). Il faut ajouter à cela des mesures hygiéno-diététiques, et traiter les comorbidités, d'autant plus dans l'IC à FEVG préservée (arythmies, carence martiale, anémie, syndrome d'apnée du sommeil...).



**Figure 1 : algorithme décisionnel de l'ESC 2016 pour le traitement de l'IC à FEVG altérée**  
 ISRA=Inhibiteur Système Rénine Angiotensine ; BB=Bétabloquant ; AMR=Antagonistes des Récepteurs à Minéralocorticoïdes ; CRT=Cardiac Resynchronization Therapy ; H-ISDN=Hydralazine-Isosorbide DiNitrate ; TV/FV=Tachycardie/Fibrillation Ventriculaire ; DAI=Défibrillateur Automatique Implantable.

## I-2. L'obésité

### I-2. a. Généralités

Le surpoids et l'obésité sont définis par l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) comme une accumulation anormale ou excessive de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé.

L'obésité résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Ce déséquilibre aboutit à une inflation des réserves stockées dans le tissu graisseux. Au-delà de la nutrition et de la génétique, de nombreux facteurs environnementaux (stress, sommeil,

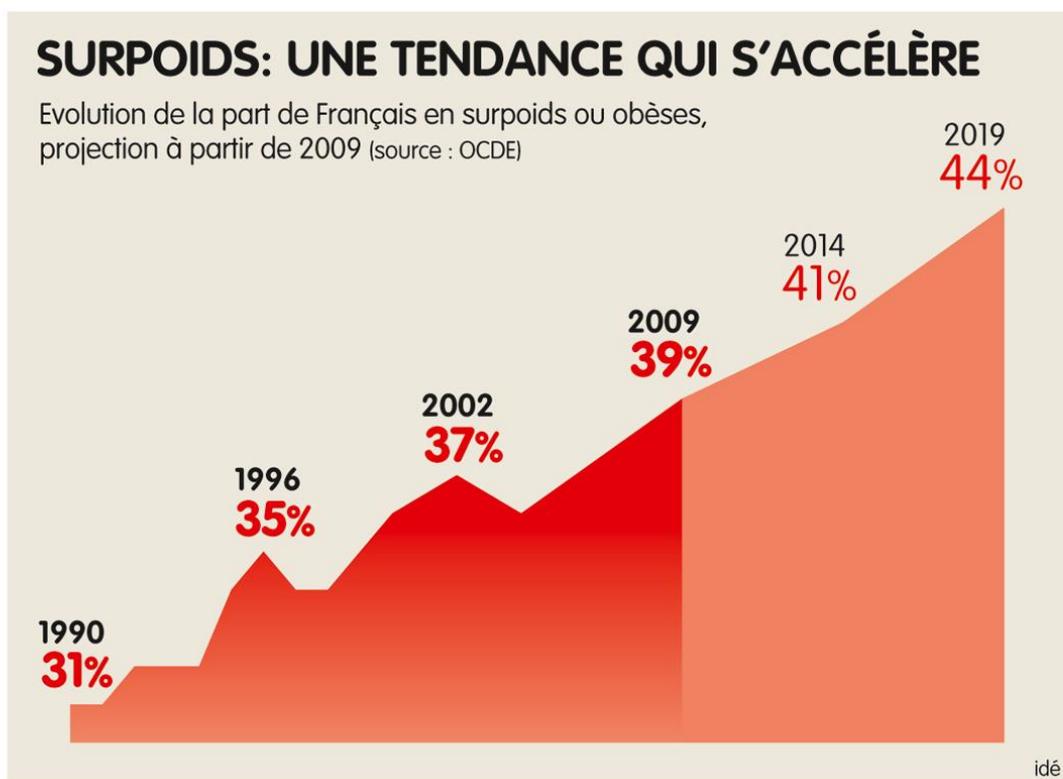
médicaments, virus, composition de la flore intestinale, polluants) semblent impliqués dans le développement et l'installation de cette maladie chronique.

L'obésité concerne aujourd'hui la quasi-totalité de la planète, y compris de nombreux pays émergents, et il s'agit de la première épidémie mondiale. Le surpoids et l'obésité sont la deuxième cause de mortalité évitable après la consommation de tabac (12).

Selon l'OMS (10), à l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis 1975. En 2016, plus de 1.9 milliards d'adultes étaient en surpoids (39 %) et plus de 650 millions étaient obèses (13 %).

Les complications associées, en particulier le diabète et les maladies cardio-vasculaires (CV), entraînent le décès d'au moins 2.8 millions de personnes chaque année. En France, l'obésité concernait 15 % des adultes en 2012, contre seulement 6.1 % en 1980.

Autrefois considérés comme un problème propre aux pays à revenu élevé, le surpoids et l'obésité augmentent désormais de façon spectaculaire dans les pays à faibles ou moyens revenus, surtout en milieu urbain.

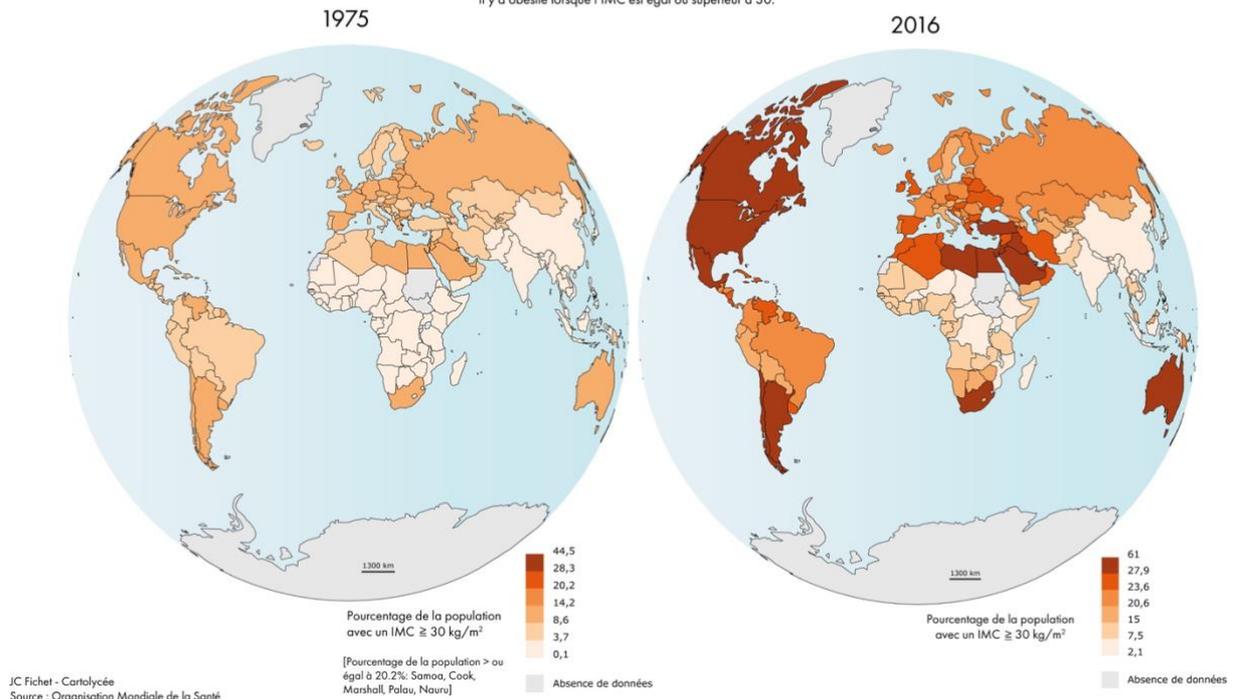


**Figure 2 : Estimation de la prévalence du surpoids de 1990 à 2019**

*OCDE=Organisation de Coopération et de Développement Économiques*

### Prévalence de l'obésité chez les adultes des deux sexes (plus de 18 ans) - $IMC \geq 30$

\*L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en  $kg/m^2$ . Il y a obésité lorsque l'IMC est égal ou supérieur à 30.



**Figure 3 : Évolution de la prévalence mondiale de l'obésité entre 1975 et 2016 (OMS)**

#### I-2. b. Outils de mesure : IMC et tour de taille

C'est au belge Lambert Adolphe Jacques Quetelet (1796-1874), mathématicien, astronome, statisticien et naturaliste, que l'on doit la création de l'indice de masse corporelle (IMC) appelé à l'époque « indice Quetelet ». Dans son essai « Sur l'homme et le développement de ses facultés, essai d'une physique sociale », l'enjeu était de cerner la notion d'« homme moyen ».

L'obésité est mesurée par l'IMC, indice calculé par le poids (en kilogrammes) divisé par le carré de la taille (en mètres). Il s'exprime en  $kg/m^2$ .

L'IMC est un outil simple, donnant toutefois une indication approximative car il ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre.

En se basant sur l'IMC : on parle de corpulence normale entre 18.5 et 25  $kg/m^2$ , de surpoids entre 25 et 30  $kg/m^2$ , d'obésité de stade 1 ou modérée entre 30 et 35  $kg/m^2$ , d'obésité de stade 2 ou sévère entre 35 et 40  $kg/m^2$ , et d'obésité de stade 3 ou morbide au-dessus de 40  $kg/m^2$ .

On peut distinguer 2 types d'obésité : l'obésité dite « androïde » ou « centrale » prédominant au niveau abdominal, et l'obésité dite « gynoïde » prédominant dans la région glutéo-fémorale.

Le tissu adipeux intra-abdominal est porteur d'un risque accru de diabète et de maladies CV par rapport au tissu adipeux sous-cutané du reste du corps, indépendamment de l'IMC. C'est pourquoi on mesure l'obésité centrale via le tour de taille :  $\geq 94$  cm chez l'homme et  $\geq 80$  cm chez la femme. Il ne doit pas y avoir de prise de poids à partir de ces limites. On conseille d'autre part une perte de poids au-dessus de 102 cm et 88 cm, chez l'homme et la femme, respectivement. La définition de l'obésité centrale varie selon l'origine ethnique, et ces limites valent pour la population caucasienne. Par exemple, la limite du tour de taille chez l'homme asiatique est à 90 et non 94 cm (8).

Une méta analyse a conclu que l'IMC et le tour de taille étaient similaires et associés de façon continue au risque de maladie CV et au diabète de type 2 (9). L'IMC peut donc être utilisé en routine.

### **I-2. c. Les complications du surpoids et de l'obésité**

Le surpoids et l'obésité sont associés à un risque accru de morbi-mortalité CV et de mortalité totale. Les complications principales de l'obésité sont l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie, le syndrome d'apnée du sommeil, l'insulino-résistance, l'inflammation systémique, un état pro-thrombotique, l'albuminurie et le risque de développer un diabète de type 2 (80 % des diabétiques de type 2 sont obèses), ainsi que des événements cardiovasculaires (IC, coronaropathie, fibrillation atriale, accident vasculaire cérébral) (13)(14). Des études ont montré que l'obésité était en outre associée à des maladies musculo-squelettiques (arthrose), mais aussi néoplasiques (dont les cancers de l'endomètre, du foie et du colon). Il faut aussi souligner le retentissement psychologique et social de la maladie.

Une méta-analyse de presque 900.000 adultes a été réalisée en 2009, réunissant 57 études prospectives, principalement en Europe et en Amérique du Nord. L'IMC moyen était de 25 kg/m<sup>2</sup> et l'âge moyen de 46 ans. Le suivi moyen était de 5 ans, et on relevait la mortalité toutes causes. L'IMC sortait comme un facteur prédictif fort de mortalité toutes causes < 22.5 et > 25 kg/m<sup>2</sup> (courbe en U), cet intervalle apparaissant comme l'IMC optimal. L'excès de mortalité pour des valeurs en dehors de cet intervalle semblait lié principalement à des maladies vasculaires (15).

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs marqueurs biologiques sont augmentés en cas d'obésité, et semblent impliqués dans le développement de l'insulino-résistance et des complications CV (16)(17).

L'obésité est associée à un état inflammatoire chronique à minima qui se caractérise par une augmentation des concentrations circulantes de plusieurs protéines inflammatoires (protéine C réactive (CRP), fibrinogène) et cytokines pro-inflammatoires (Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), IL6 et leptine). A l'inverse, certaines adipokines comme l'adiponectine (insulino-stimulatrice et anti-inflammatoire) voient leur production diminuée, ce qui contribue probablement au développement de l'insulino-résistance.

La leptine est une hormone anorexigène produite par l'adipocyte qui contrôle le métabolisme énergétique et régule l'appétit. Une sécrétion importante de cette hormone induite par une augmentation du tissu adipeux induit une lipolyse, inhibe la lipogenèse et augmente la sensibilité à l'insuline. Malgré tout, elle pourrait jouer un rôle pro-inflammatoire en stimulant la production de CRP et d'autres cytokines comme le TNF-alpha et en favorisant l'activation des macrophages. Enfin, il semblerait que la CRP joue un rôle dans le développement de la résistance à la leptine (feedback).

### **I-2. d. Les recommandations**

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque CV ayant l'avantage d'être modifiables. En cas de surpoids ou d'obésité, l'ESC recommande de perdre du poids, dans le but de réduire la pression artérielle (PA), la dyslipidémie, et le risque de développer un diabète de type 2, permettant ainsi d'améliorer le profil CV (recommandation de classe IA (8), Figure 4).

Le poids optimal, à maintenir, est représenté par un IMC entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>, IMC pour lequel la mortalité toutes causes est la plus faible avant 60 ans.

### Recommendation for body weight

Recommendation	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
It is recommended that subjects with healthy weight <sup>d</sup> maintain their weight. It is recommended that overweight and obese people achieve a healthy weight (or aim for a reduction in weight) in order to reduce BP, dyslipidaemia and risk of developing type 2 DM, and thus improve the CV risk profile.	I	A	338, 339

BP = blood pressure; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

<sup>d</sup>BMI 20–25 kg/m<sup>2</sup>. There is evidence that optimal weight in elderly is higher than in the young and middle-aged.<sup>339</sup>

**Figure 4 : Recommandation sur la perte de poids, ESC 2016**

Les mesures hygiéno-diététiques émises par l'ESC sont les suivantes (18) : régime alimentaire équilibré pauvre en acides gras saturés (beurre, crème) et riches en graisses mono-insaturées (huile d'olive), en céréales complètes, fruits, légumes et poissons ; activité physique de 2.5-5 heures par semaine ou 30-60 minutes par jour ; IMC entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>, tour de taille < 94 cm chez l'homme et < 80 cm chez la femme ; PA < 140/90 mmHg ; absence de tabac ; consommation de sel < 5 grammes par jour ; alcool < 10 grammes par jour pour les femmes et < 20 grammes par jour pour les hommes.

D'autre part, les recommandations diététiques doivent toujours prendre en compte les habitudes alimentaires locales. L'alimentation doit être variée, et l'apport énergétique ajusté pour éviter le surpoids et l'obésité, avec un apport quotidien en graisses alimentaires < 35% de l'apport calorique total.

La perte de poids influence les taux de cholestérol total et de Low Density Lipoprotein-cholestérol (LDL-c), mais l'effet est relativement faible. Une baisse du taux de LDL-c de 0.2 mmol/l est observée pour une perte de poids de 10 kg, et l'effet sur le LDL-c est meilleur en cas de régime pauvre en graisses.

Les effets bénéfiques de la perte de poids et de l'exercice physique sur le profil de risque CV vont au-delà de la réduction du LDL-c, et impliquent non seulement d'autres classes de lipoprotéines, mais aussi d'autres facteurs de risque.

La perte de poids améliore l'insulino-sensibilité et réduit les taux de triglycérides. Dans plusieurs études, la réduction du taux de triglycérides (TG) due à la perte de poids est entre 20 et 30% ; cet effet est habituellement préservé tant que le poids est stable. L'activité physique exerce des effets métaboliques via un développement de la masse musculaire et une réduction de la masse grasse. Cela entraîne une réduction de l'insulino-résistance, une diminution particulière de la triglycéridémie et une augmentation du High Density Lipoprotein-cholestérol (HDL-c) (19).

### **I-3. Maigreur, dénutrition et cachexie**

L'OMS définit la maigreur pour un IMC entre 16.5 et 18.5 kg/m<sup>2</sup>, et la dénutrition pour un IMC en-dessous de 16.5 kg/m<sup>2</sup>.

La mortalité toutes causes semble augmenter en cas d'IMC < 20 kg/m<sup>2</sup> (20).

La cachexie, conséquence d'une maladie chronique, est une perte de masse corporelle telle qu'elle ne peut plus être inversée nutritionnellement. La cachexie cardiaque entraîne une atteinte de tous les organes : tissus musculaire (sarcopénie), adipeux (réserves énergétiques) et osseux (ostéoporose).

La cachexie dans l'IC est définie par une perte de poids non volontaire et non œdémateuse  $\geq 6\%$  du poids total dans les 6 à 12 derniers mois (21)(22).

La cachexie cardiaque est de mauvais pronostic dans l'évolution naturelle de l'IC, avec un taux de mortalité de 50 % à 18 mois (23). Elle pourrait survenir chez 5 à 15 % des patients en IC, particulièrement en cas de FEVG altérée, et à des stades plus évolués de la maladie (21)(24). La perte musculaire, quand elle est associée à une mobilité réduite et des symptômes, survient dans 30 à 50 % des cas pour l'IC à FEVG altérée (25).

La cachexie est associée à des symptômes plus sévères et une réduction des capacités fonctionnelles, à un fort taux de ré-hospitalisation et à une baisse de la survie.

Les causes sont multifactorielles : activation immunologique inflammatoire, dérèglement hormonal, nutrition pauvre, malabsorption, immobilisation prolongée, déconditionnement physique. Il existerait un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme.

Il existe des traitements, qui n'ont montré ni leur bénéfice ni leur sûreté : stimulateurs d'appétit, exercice physique, agents anabolisants (dont la testostérone), compléments alimentaires (26).

#### **I-4. L'obésité, facteur de risque d'insuffisance cardiaque**

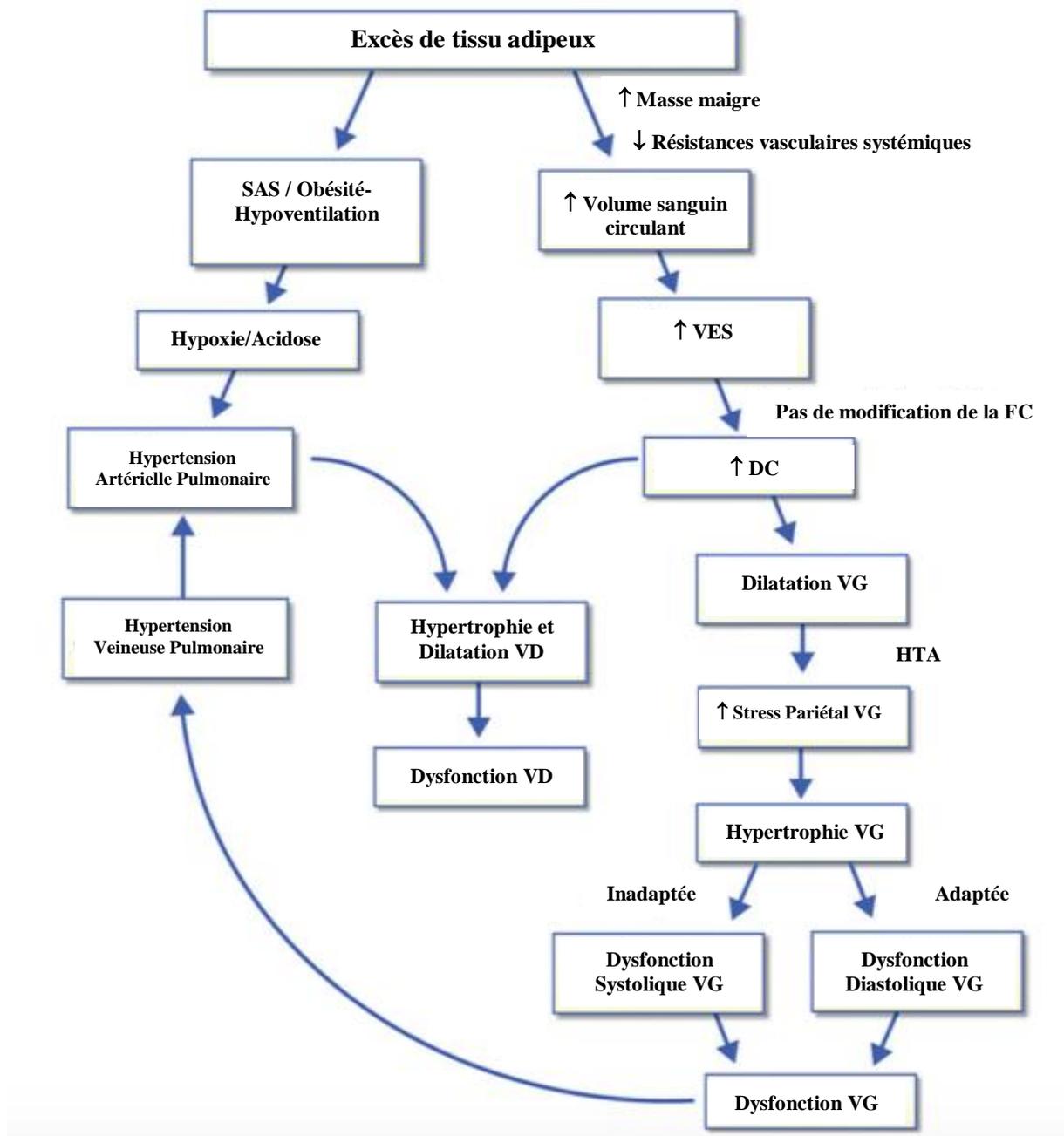
Les dernières recommandations de l'ESC parues en 2016 concernant le diagnostic et le traitement de l'IC aigue et chronique traitent du sujet de l'obésité (11).

L'obésité est reconnue comme facteur de risque d'IC (27) et en complique le diagnostic, puisqu'elle entraîne une dyspnée, une intolérance à l'exercice et un œdème des chevilles. De plus, l'obésité peut gêner l'acquisition d'images en échocardiographie trans-thoracique. Les obèses ont aussi un taux de peptides natriurétiques abaissé (28).

Un IMC élevé représente un facteur de risque indépendant de mortalité toutes causes et de mortalité CV (29)(30)(31), de développement de maladies cardio-vasculaires (32) et en particulier de l'IC y compris après ajustement sur les facteurs de risque CV connus (33). L'étude de Framingham (33), en 2002, portant sur 5881 sujets et avec un suivi de 14 années, a démontré que pour 1 kg/m<sup>2</sup> supplémentaire d'IMC, il existe un risque d'IC augmenté de 5 % pour les hommes et de 7 % pour les femmes. Basé sur cette observation, on recommande en prévention primaire des maladies CV une perte de poids pour les patients en surpoids et les obèses (34)(35).

La figure 5 explique la physiopathologie de l'obésité sur le développement de l'IC. L'obésité entraîne des modifications prédisposant à l'IC :

- Hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque, du volume sanguin, de la PA systémique et pulmonaire, du stress pariétal sur le VG),
- Structurales (remodelage concentrique, hypertrophie VG concentrique ou excentrique, dilatation de l'oreillette gauche (OG), hypertrophie du ventricule droit (VD)),
- Altération de la fonction ventriculaire (dysfonction VG systolique et diastolique, dysfonction VD),
- Phénomènes inflammatoires (majoration de la CRP, surexpression du TNF-alpha),
- Neuro-hormonaux (insulino-résistance, insensibilité à la leptine, activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone),
- Cellulaires (hypertrophie, apoptose et fibrose).



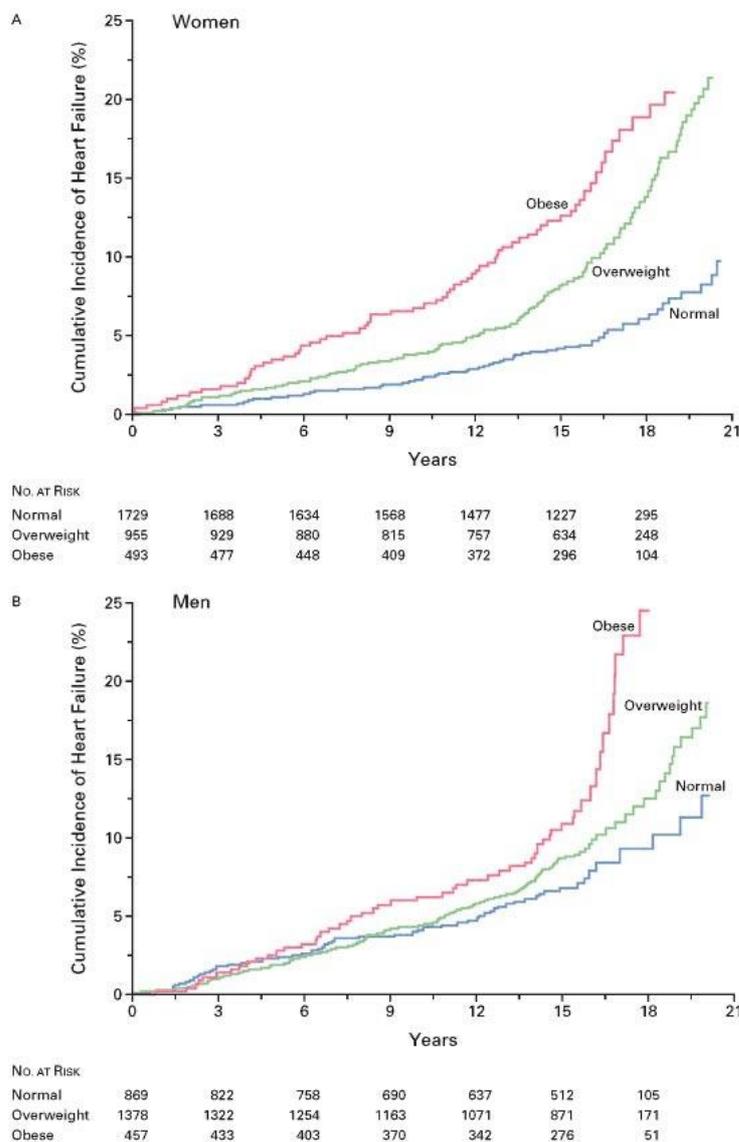
**Figure 5 : Physiopathologie de l'obésité sur le développement de l'insuffisance cardiaque (36)** SAS=Syndrome d'Apnée du Sommeil ; VES=Volume d'Éjection Systolique ; FC=Fréquence Cardiaque ; DC=Débit Cardiaque ; VG=Ventricule Gauche ; VD=Ventricule Droit ; HTA=Hypertension Artérielle.

Contrairement au diabète, la prévalence de l'obésité est plus importante au cours de l'IC à FEVG préservée qu'altérée : on l'estime jusqu'à 85% en cas de FEVG préservée vs 50% en cas de FEVG altérée. On retrouve aussi plus de femmes dans le groupe IC à FEVG préservée (37)(38)(39).

Dans l'étude d'Ather *et al.* ayant inclus, parmi les vétérans américains (>90 % d'hommes) des patients ambulatoires atteints d'IC, le taux d'obèses était de 51 % chez les 2843 patients avec IC à FEVG préservée versus 34.7 % chez les 6599 patients avec IC à FEVG altérée (40). Le taux d'obèses était de 42 % dans le groupe IC à FEVG préservée de l'étude prospective de Mohammed *et al.* (41).

Dans une étude épidémiologique prospective en population générale, l'obésité à l'inclusion apparaît comme un facteur de risque indépendant (risque relatif 1.6) de l'incidence d'une IC à FEVG préservée au cours du suivi (42).

Plus que l'obésité, il est probable que ce soit l'obésité abdominale qui constitue un facteur de risque d'IC à FEVG préservée. En effet, l'existence d'un « syndrome métabolique » a été associée à des troubles de la fonction diastolique en échocardiographie, et ce indépendamment de la masse ventriculaire gauche et/ou d'un diabète éventuel (43). Les adipokines, sécrétées dans la circulation systémique par le tissu adipeux viscéral abdominal (et dont beaucoup sont également pro-inflammatoires), participent au développement des anomalies VG diastoliques et de la rigidité myocardique. Ce rôle de l'obésité est aussi montré par la régression des anomalies ventriculaires diastoliques à distance d'une intervention chirurgicale bariatrique avec une perte importante de poids. Il est cependant très difficile de faire la part des effets respectifs de l'obésité abdominale d'un côté, et du diabète et de l'HTA qui lui sont souvent associés de l'autre.



**Figure 6 : Incidence cumulée de l'insuffisance cardiaque en fonction de l'IMC (27)**

## **I-5. Le paradoxe de l'obésité dans l'insuffisance cardiaque**

Partant du principe que l'obésité est un facteur de risque indépendant de développer une IC, et que la perte de poids chez l'obèse est associée à un meilleur pronostic dans la population générale, les recommandations ESC de 2001 préconisaient la perte de poids sans pour autant se baser sur des preuves scientifiques (44).

Cette idée a été remise en cause et intégrée dans les nouvelles recommandations parues en 2016, s'appuyant sur de multiples études parues sur le « paradoxe de l'obésité » (11). En effet, de nombreuses études ont documenté ce paradoxe (45)(46), montrant un meilleur pronostic pour les insuffisants cardiaques en cas de surpoids et encore plus en cas d'obésité, malgré les effets défavorables de l'obésité sur la structure et la fonction VG, aussi bien systolique que diastolique.

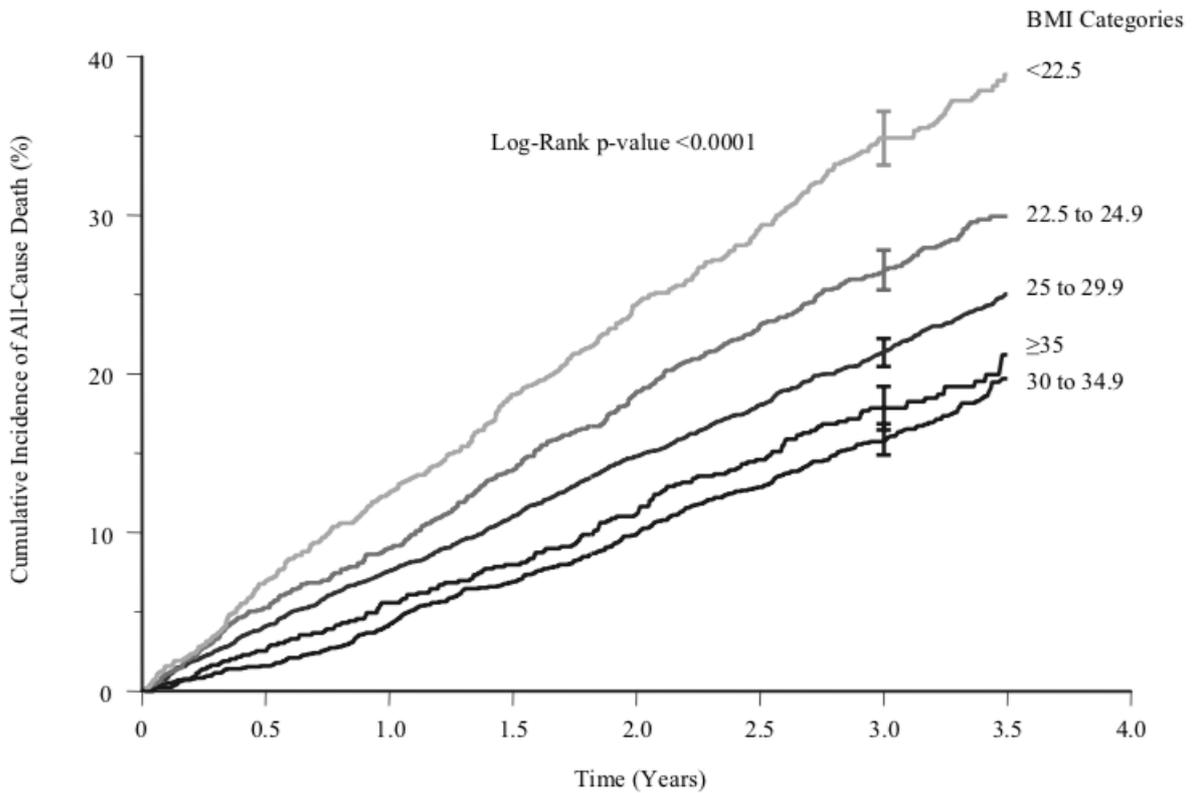
L'une des premières études ayant montré ce paradoxe était celle d'Horwich *et al.*, en 2001. Elle évaluait le rôle pronostique de l'obésité dans une cohorte de 1203 patients insuffisants cardiaques. Les patients étaient répartis en 4 groupes selon l'IMC, comparables en termes de FEVG (moyenne à 22%), de natrémie, de créatinine et de tabagisme. Les patients obèses ne présentaient pas de risque augmenté de mortalité, et présentaient même une tendance à une meilleure survie par rapport aux patients maigres et par rapport aux IMC définis comme « normaux » entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup> (47).

Davos *et al.*, en 2003, étudiait 589 patients insuffisants cardiaques, répartis en 5 groupes selon l'IMC, groupes comparables en termes de FEVG et d'âge. La FEVG était en moyenne à 31 %. L'IMC élevé (ainsi que la FEVG et le pic de consommation d'oxygène) était un facteur prédictif indépendant de survie à 1 an. L'effet semblait s'inverser cependant au-delà d'un IMC à 34.1 kg/m<sup>2</sup>. La meilleure survie valait pour les IMC entre 30 et 34 kg/m<sup>2</sup>. L'âge dans cette étude n'était pas prédictif de survie (48).

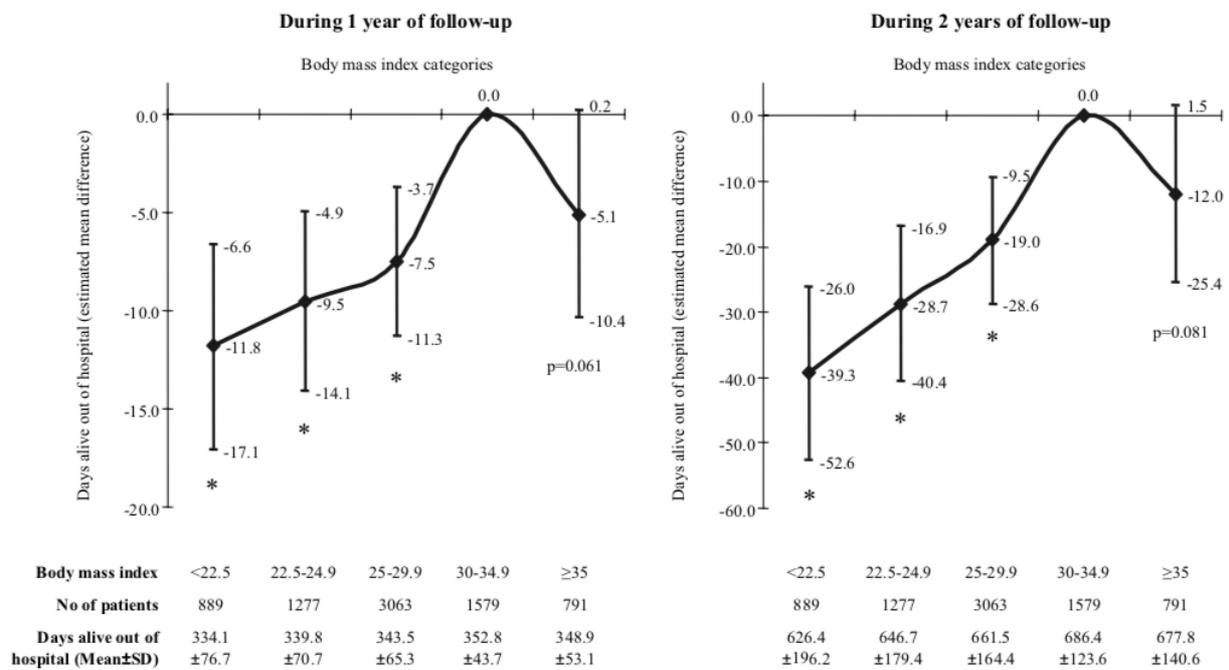
Une étude de plus grande ampleur a été menée en 2005 par Curtis *et al.*, sur 7767 patients insuffisants cardiaques, répartis à nouveau selon l'IMC en 4 groupes. La mortalité toutes causes diminuait de façon linéaire quand l'IMC se majorait : mortalité à 45 % en cas d'IMC < à 18.5 kg/m<sup>2</sup> contre 28.4 % en cas d'IMC > à 30 kg/m<sup>2</sup> (49).

Futter *et al.* en 2011, a étudié 2271 patients atteints d'IC à FEVG altérée, calculant des mesures anthropométriques dont l'IMC, sortant comme prédicteur de survie (50).

Kenchiah *et al.*, en 2007, a montré que chez 7599 patients IC symptomatiques, à FEVG altérée ou préservée (FEVG moyenne à 39 %), un IMC bas était associé à une augmentation de la mortalité, en l'absence de signe congestif. La courbe de survie était une « courbe en U », avec une survie moindre pour les IMC bas < à 22.5 kg/m<sup>2</sup>, un IMC optimal entre 30 et 34.9 kg/m<sup>2</sup>, et une inversion de la courbe pour les IMC ≥ à 35 kg/m<sup>2</sup> (Figures 7 et 8) (39).



**Figure 7 : Incidence cumulée de mortalité toutes causes selon l'IMC chez des patients insuffisants cardiaques (39)**



**Figure 8 : Relation entre l'IMC et la survie sur 1 et 2 ans de suivi (39)**

Dans une étude de 209 patients insuffisants cardiaques (IC systolique, NYHA 1 à 3), Lavie *et al.* a démontré que pour chaque augmentation de 1% de la masse grasse, il existait une diminution indépendante de 13% des événements majeurs CV. Le pourcentage de masse grasse était déterminé par la mesure des plis cutanés (cuisse, poitrine et abdomen pour les hommes ; cuisse, triceps et supra-iliaque pour les femmes) (51).

La répartition du tissu adipeux étant différente entre les hommes et les femmes, une étude a relevé l'IMC et le tour de taille. Cette étude a montré que l'IMC et le tour de taille élevés, chez les hommes comme chez les femmes, étaient associés à un meilleur taux de survie chez les insuffisants cardiaques (52).

Des méta-analyses ont été réalisées.

La méta-analyse de 9 études de Oreopoulos *et al.* (28.209 patients) en 2005 montrait que comparés aux patients avec un IMC normal, les patients en surpoids ou obèses présentaient une réduction du risque CV de -19% et -40% respectivement, et du risque de mortalité toutes causes de -16% et -33% respectivement (53).

Plus récemment en 2015, la méta-analyse de Sharma *et al.* regroupait 6 analyses (22.807 patients). Les risques d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, de mortalité CV et de mortalité totale étaient plus élevés chez les patients avec un IMC <20 kg/m<sup>2</sup>, estimé à +27%. Le risque de mortalité CV et d'hospitalisation était le plus faible chez les patients en surpoids, diminué de -21% et de 8%, respectivement. Les patients obèses présentaient une différence significative sur la mortalité toutes causes (meilleure survie) par rapport aux patients avec un IMC bas, mais il n'y avait pas de différence significative sur l'hospitalisation pour décompensation cardiaque ni sur la mortalité CV. D'autre part, le risque de mortalité toutes causes était semblable entre les patients en surpoids, obèses ou obèses sévères (54).

## **I-6. Objectifs principal et secondaires de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'impact pronostique de l'IMC sur un critère de jugement combiné « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes » dans une cohorte d'insuffisants cardiaques tout venant consultant pour la première fois au réseau « Appui Prévention Insuffisance Cardiaque » (APIC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'impact pronostique de l'IMC sur le critère de jugement principal de façon séparée ; et d'évaluer si l'impact pronostique de l'IMC variait en fonction de la classe de FEVG.

## **II. Matériel et Méthodes**

### **II-1. Schéma de l'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au CHU de Poitiers, menée sur les patients du réseau APIC.

### **II-2. Collecte des données**

#### **II-2. a. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus consécutivement les 302 patients qui consultaient pour la première fois à l'APIC, de janvier 2015 à février 2016.

Les sources de recueil utilisées étaient : logiciel informatique de recueil des données du CHU de Poitiers (Télémaque®), médecin ou cardiologue traitant, registres de décès.

#### **II-2. b. Variables analysées**

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été obtenues rétrospectivement par consultation des dossiers médicaux et à partir de la base de données informatiques Télémaque® du CHU de Poitiers. Nous avons recueilli notamment les données relevées lors de la première consultation à l'APIC.

Les variables analysées étaient les suivantes :

- Facteurs de risque CV : âge, sexe, hérédité coronarienne, tabac actif, HTA, diabète, dyslipidémie ;
- Type de cardiopathie : valvulaire, rythmique, hypertensive, dilatée, hypertrophique, ischémique ; ainsi que les antécédents de fibrillation atriale (FA) et de flutter ;
- La FEVG était relevée comme préservée si elle était  $\geq$  à 50%, moyennement altérée entre 40 et 49 % et altérée  $<$  40 %, en se basant sur les dernières recommandations de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque (11) ;
- Variables cliniques du jour de la consultation : poids, taille (et calcul de l'IMC), qualité de vie (évaluation subjective par le patient de 1 à 10), présence de crépitations ou d'œdèmes des membres inférieurs (OMI), fréquence cardiaque, pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), asthénie, ballonnement, dyspnée selon la classification NYHA ;
- Électrocardiogramme : rythme sinusal, tachycardie supra-ventriculaire (FA ou flutter), rythme électro-entraîné ;
- Variables biologiques récentes, à l'état stable de l'IC : NTproBNP, la natrémie, la kaliémie, la créatinine et le débit de filtration glomérulaire (DFG), l'hémoglobine (Hb) ;
- Présence des traitements à visée cardiaque et leur dose : bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2), anti-aldostérone, furosémide, ivabradine, digoxine. Les doses de bêtabloquant étaient calculées en « équivalent metoprolol » et les doses d'IEC ou ARA2 en « équivalent ramipril ».

### **II-3. L'APIC**

Les programmes de prise en charge multidisciplinaire de l'insuffisance cardiaque dans des structures de type « hôpital de jour » entraînent une diminution des ré-hospitalisations pour IC (recommandation de classe IA (11)).

Ils permettent d'optimiser le traitement médical et la resynchronisation cardiaque, d'éduquer les patients, d'améliorer l'adhésion au traitement et l'adaptation des doses de diurétiques, d'évaluer et de s'adapter à un changement de poids inexpliqué, à l'état nutritionnel, l'état fonctionnel et la qualité de vie du patient, d'améliorer le suivi après hospitalisation et de faciliter l'accès aux soins en période de décompensation. En effet il est important de planifier la sortie des patients avec des visites régulières à l'hôpital ou à domicile et éventuellement une assistance téléphonique, car c'est une phase vulnérable.

Ce réseau doit employer une approche pluridisciplinaire comportant un personnel compétent et formé : cardiologues, infirmières, diététiciennes, pharmaciens, physiothérapeutes, psychologues, travailleurs sociaux.

L'équipe de l'APIC au CHU de Poitiers est composée de 3 médecins cardiologues, 2 infirmières spécialisées en éducation thérapeutique du patient, 1 diététicienne et 1 secrétaire. La finalité du projet est le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladie cardio-vasculaire via la diminution de la morbi-mortalité et du recours aux soins (grâce à l'observance thérapeutique) et via la prise en compte du vécu de la maladie.

Les objectifs opérationnels du projet sont de développer des compétences d'auto-soins et d'adaptation du mode de vie et de l'environnement du patient.

Chaque patient inscrit fait l'objet d'un diagnostic éducatif amenant à une définition commune d'objectifs d'éducation entre patient et éducateur. De manière générale, le diagnostic éducatif est réalisé à 1 mois de la dernière hospitalisation. Cette première séance est individuelle et réalisée par l'infirmière dans un lieu dédié au CHU de Poitiers. Par la suite, le patient rencontre un médecin cardiologue.

### **II-4. Critères de jugements**

Le critère de jugement principal était un critère composite : hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes.

### **II-5. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel SAS version 9.3 software package (SAS Inc, Cary, NC, USA).

Les données qualitatives sont présentées en nombres (pourcentages) et ont été comparées à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup>. Les données quantitatives sont présentées en moyennes ( $\pm$  écart-type) ou en médianes (écart interquartile) et ont été comparées à l'aide d'une ANOVA (variables normales) ou d'un test de Kruskal Wallis (variables non normales).

Nous avons modélisé la survenue des événements (décès, ré-hospitalisation ou l'évènement combiné) à l'aide d'un modèle de Cox, dont les résultats sont présentés à l'aide des risques relatifs et de leur intervalle de confiance à 95%.

Les modèles multivariés ont été sélectionnés par une procédure pas à pas descendante à partir d'un modèle maximal contenant toutes les variables liées à l'évènement d'intérêt en univarié.

Nous avons modélisé le risque univarié de trois variables ne respectant la proportionnalité des risques du modèle de Cox à l'aide d'un modèle de régression logistique, dont les résultats sont présentés à l'aide des odds ratio et de leur intervalle de confiance à 95%. Le seuil de significativité était de 5 % pour l'ensemble des analyses.

## **II-6. Considérations éthiques et réglementaires**

Cette étude était strictement observationnelle et n'a pas modifié la prise en charge et le suivi médical du patient. L'ensemble des dossiers a été anonymisé pour cette étude. Aucune commission à un Comité de Protection des Personnes (CPP) n'était nécessaire. La confidentialité des données suivait les recommandations du Correspondant Informatique et Libertés (CIL).

## **III. Résultats**

### **III-1. Caractéristiques cliniques et démographiques initiales**

De janvier 2015 à février 2016, 303 patients ont consulté pour la première fois à l'APIC. Un patient a été exclu, car il consultait pour dénutrition, et n'était pas insuffisant cardiaque. 302 patients ont donc été inclus dans l'analyse statistique. La durée de suivi était de 2 ans. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 1.

L'IMC moyen était de  $27.9 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>, correspondant à un surpoids. L'IMC minimal était de 16.2 kg/m<sup>2</sup> et maximal de 47.7 kg/m<sup>2</sup>. L'IMC n'a pu être calculé pour 6 patients, en raison de données manquantes.

La répartition des IMC par classe est résumée dans la Figure 9. La majorité des patients présentait un IMC considéré comme « normal » entre 18.5 et 25 kg/m<sup>2</sup> (36%). Les extrémités sont peu représentées (seulement 2% des patients < 18.5 kg/m<sup>2</sup> et 4% des patients  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup>).

L'âge moyen était de  $76 \pm 13$  ans. Il y avait une majorité d'hommes (62 %), avec un ratio homme/femme à 1.7.

On relevait 73% de patients hypertendus, 28 % de patients diabétiques, 40 % de patients porteurs d'une dyslipidémie et 10 % des patients étaient tabagiques actifs ou sevrés depuis moins de 3 ans.

La cardiopathie la plus fréquente était la cardiopathie ischémique (47%), suivie de la cardiopathie valvulaire (35%). La FEVG moyenne était moyennement altérée à  $44 \pm 14\%$ .

À la question « cotez votre qualité de vie de 1 à 10 », la réponse était de  $6.3 \pm 1.9$  en moyenne.

À l'examen clinique, on retrouvait des crépitations à l'auscultation dans 14 % des cas, des œdèmes des membres inférieurs dans 30 % des cas, une asthénie dans 41 % des cas. La majorité des patients décrivaient une dyspnée de stade 2 NYHA (72 %). La PAS moyenne était de  $125 \pm 22$  mmHg et la PAD moyenne était de  $74 \pm 14$  mmHg.

L'ECG était en rythme sinusal dans 54 % des cas.

Le NTproBNP moyen était de 1935 pg/ml (pour une norme < 400 pg/ml), la natrémie moyenne à 138 mmol/l, la kaliémie moyenne à 4.4 mmol/l, la créatinine moyenne à 107  $\mu$ mol/l avec un DFG moyen selon la MDRD à 62 ml/min, et l'Hb moyenne à 12.6 g/dl.

Concernant le traitement, les patients recevaient en moyenne l'équivalent de 100 mg de METOPROLOL, l'équivalent de 2.5 mg de RAMIPRIL, et 40 mg de FUROSEMIDE. 20 % des patients étaient traités par un ANTI-ALDOSTERONE, 2% par de l'IVABRADINE, 4% par de la DIGOXINE.

En ce qui concerne les données initiales selon la classe de FEVG (Tableau 2), les patients étaient significativement plus âgés dans le groupe IC à FEVG préservée ( $p=0.0002$ ). Il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes de FEVG en termes de sexe masculin ou féminin.

L'IMC moyen était de  $27.9 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ , et il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes de FEVG.

L'HTA était significativement plus représentée dans le groupe IC à FEVG préservée ( $p<0.0001$ ).

Il y avait significativement plus de tabagiques dans le groupe IC à FEVG altérée ( $p=0.0213$ ).

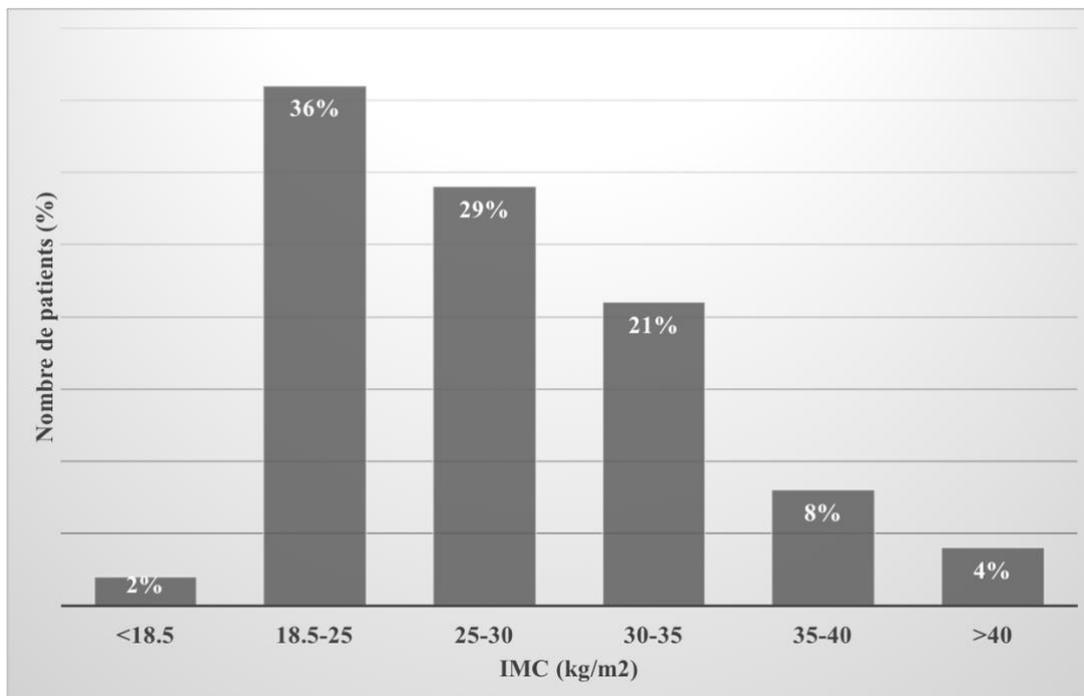
On retrouvait significativement plus de cardiopathies hypertensives dans le groupe IC à FEVG préservée ( $p<0.0001$ ) et plus de cardiopathies ischémiques et dilatées dans le groupe IC à FEVG altérée ( $p=0.0061$  et  $p<0.0001$ , respectivement).

La qualité de vie était significativement meilleure dans le groupe IC à FEVG altérée.

On notait significativement plus de PAS élevée dans le groupe IC à FEVG préservée ( $p=0.0007$ ).

L'Hb était significativement plus basse dans le groupe IC à FEVG préservée ( $p=0.0325$ ).

Le groupe IC à FEVG altérée recevait de plus grosses doses de bêtabloquants ( $p=0.066$ ), et sans surprise, recevaient plus d'anti-aldostérone ( $p<0.0001$ ).



**Figure 9 : Répartition du nombre de patients selon la classe d'IMC**

<b>Variables</b>	<b>Total N=302</b>	<b>Variables</b>	<b>Total N=302</b>
<b><u>Facteurs de risque CV</u></b>		<b><u>Données biologiques</u></b>	
Age (années)	76 ±13	NTproBNP (pg/ml)	1935
Sexe masculin	188 (62)	Natrémie (mmol/l)	138.3 ±3.7
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27.9 ±5.8</b>	Kaliémie (mmol/l)	4.4 ±0.5
Poids (kg)	78 ±18	Créatinine (µmol/l)	107 ±45
Taille (cm)	166 ±9	DFG MDRD (ml/min/m <sup>2</sup> )	62 ±24
HTA	218 (73)	Hémoglobine (g/dl)	12.6 ±2.0
Diabète	84 (28)		
Dyslipidémie	118 (40)	<b><u>Traitement</u></b>	
Tabac actif ou < 3ans	29 (10)	DE de metoprolol (mg)	100 ±100
		DE de ramipril (mg)	2.5 ±5.0
<b><u>Type de cardiopathie</u></b>		Dose de furosémide (mg)	40 ±40
FEVG (%)	44 ±14	Anti-aldostérone	61 (20)
Cardiopathie valvulaire	103 (35)	Ivabradine	7 (2)
Cardiopathie rythmique	53 (18)	Digoxine	11 (4)
Cardiopathie hypertensive	66 (23)		
Cardiopathie ischémique	138 (47)		
Cardiopathie dilatée	81 (28)		
Cardiopathie hypertrophique	7 (2)		
<b><u>Données cliniques</u></b>			
Qualité de vie (/10)	6.3 ±1.9		
Crépitants	21 (14)		
OMI	89 (30)		
Asthénie	121 (41)		
NYHA			
1	51 (17)		
2	216 (72)		
3	31 (10)		
4	2 (1)		
FC (bpm)	71 ±14		
PAS (mmHg)	125 ±22		
PAD (mmHg)	74 ±14		
ECG sinusal	161 (54)		

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques initiales**

Les données sont exprimées en moyenne ±écart-type ou en nombre (%).

Tabac actif ou sevré depuis moins de 3 ans est considéré comme un FRCV.

CV=Cardio-Vasculaire ; FEVG=Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche ; IMC=Indice de Masse Corporelle ;

OMI=Œdèmes des Membres Inférieurs ; NYHA=New York Heart Association ; FC=Fréquence cardiaque ;

PAS=Pression Artérielle Systolique ; PAD=Pression Artérielle Diastolique ; ECG=Electrocardiogramme ;

DFG=Débit de Filtration Glomérulaire ; MDRD=Modification of the Diet in Renal Disease.

<b>Variables</b>	<b>FEVG ≤39% N=106</b>	<b>FEVG 40-49% N=71</b>	<b>FEVG ≥50% N=109</b>	<b>P-value</b>
<b><u>Facteurs de risque CV</u></b>				
Age (années)	72 ±14	76 ±14	79 ±12	<b>0.0002</b>
Sexe masculin	77 (73)	42 (59)	63 (58)	0.0514
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27.3 ±5.4</b>	<b>27.4 ±5.9</b>	<b>28.7 ±6.1</b>	0.1853
Poids (kg)	78 ±17	77 ±19	78 ±19	0.9601
Taille (cm)	169 ±9	168 ±9	165 ±9	<b>0.0060</b>
HTA	61 (59)	52 (74)	92 (85)	<b>&lt;0.0001</b>
Diabète	28 (27)	20 (28)	34 (31)	0.7539
Dyslipidémie	46 (44)	25 (35)	44 (41)	0.4907
Tabac actif ou < 3ans	15 (14)	9 (13)	4 (4)	<b>0.0213</b>
<b><u>Type de cardiopathie</u></b>				
Cardiopathie valvulaire	29 (28)	30 (43)	41 (38)	0.0976
Cardiopathie rythmique	24 (23)	11 (16)	15 (14)	0.2125
Cardiopathie hypertensive	6 (6)	15 (22)	42 (39)	<b>&lt;0.0001</b>
Cardiopathie ischémique	61 (58)	35 (51)	39 (36)	<b>0.0061</b>
Cardiopathie dilatée	52 (50)	19 (28)	8 (7)	<b>&lt;0.0001</b>
Cardiopathie hypertrophique	1 (1)	1 (1)	4 (4)	0.3287
<b><u>Données cliniques</u></b>				
Qualité de vie (/10)	6.8 ±1.8	6.1 ±1.9	6.1 ±2.0	<b>0.0466</b>
Crépitants	6 (11)	6 (16)	7 (13)	0.7869
OMI	30 (28)	22 (31)	30 (28)	0.8899
Asthénie	40 (38)	31 (44)	43 (40)	0.6864
NYHA				0.2175
1	22 (21)	10 (14)	19 (18)	
2	76 (72)	51 (72)	75 (70)	
3	8 (7)	8 (11)	13 (12)	
4	0	2 (3)	0	
FC (bpm)	69 ±11	72 ±15	72 ±14	0.3608
PAS (mmHg)	120 ±21	126 ±23	131 ±20	<b>0.0007</b>
PAD (mmHg)	71 ±14	75 ±12	75 ±14	0.1612
ECG sinusal	62 (60)	38 (54)	55 (50)	0.3980
<b><u>Données biologiques</u></b>				
NTproBNP (ng/l)	2204	1909	1801	0.1281
Natrémie (mmol/l)	137.8 ±4.3	138.8 ±3.1	138.4 ±3	0.2297
Kaliémie (mmol/l)	4.3 ±0.5	4.4 ±0.6	4.4 ±0.6	0.1748
Créatinine (µmol/l)	101 ±35	115 ±63	107 ±40	0.1550
DFG MDRD (ml/min/m <sup>2</sup> )	66 ±23	59 ±24	60 ±24	0.1056
Hémoglobine (g/dl)	12.9 ±2.2	12.7 ±2.2	12.1 ±1.7	<b>0.0325</b>
<b><u>Traitement</u></b>				
DE de metoprolol	100 ±150	100 ±100	50 ±75	<b>0.0066</b>
DE de ramipril	2.5 ±5.0	2.5 ±3.8	2.5 ±5.0	0.5619
Dose de furosémide	40 (60)	40 (85)	40 (40)	0.2002
Anti-aldostérone	35 (33)	13 (19)	10 (9)	<b>&lt;0.0001</b>

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients en fonction de la FEVG**

Les données sont exprimées en moyenne ±écart-type ou en nombre (%).

Tabac actif ou sevré depuis moins de 3 ans est considéré comme un FRCV.

CV=Cardio-Vasculaire ; FEVG=Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche ; IMC=Indice de Masse Corporelle ; OMI=Œdèmes des Membres Inférieurs ; NYHA=New York Heart Association ; FC=Fréquence cardiaque ; PAS=Pression Artérielle Systolique ; PAD=Pression Artérielle Diastolique ; ECG=Electrocardiogramme ; DFG=Débit de Filtration Glomérulaire ; MDRD=Modification of the Diet in Renal Disease ; DE=Dose Equivalente.

## **III-2. Objectif principal**

### **III-2. a. Analyse univariée**

L'analyse univariée est résumée dans le Tableau 3.

Pour chaque point d'IMC supplémentaire, il existait une réduction du risque combiné « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes » de 4% ( $p=0.0269$  ; HR : 0.96, IC 95% 0.93-0.99). Cette relation n'était plus valable au-dessus d'un IMC à 40 kg/m<sup>2</sup> (courbe en U).

Les facteurs de bon pronostic, en plus de l'IMC, en analyse univariée étaient :

- La qualité de vie,
- Une PAS et une PAD plus élevée lors de la consultation,
- Un ECG en rythme sinusal,
- Une dose élevée d'IEC ou ARA2.

Les facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée étaient :

- L'âge avancé,
- Le stade NYHA avancé : relation linéaire de 1 à 4,
- L'asthénie,
- La présence de signes de décompensation cardiaque (crépitations et OMI),
- L'élévation de la fréquence cardiaque,
- L'antécédent d'HTA,
- L'élévation des NTproBNP entre 5.000 et 20.000 ng/l
- L'insuffisance rénale traduite par la baisse du DFG,
- L'anémie,
- Une dose majorée de furosémide.

D'autre part, l'altération de la FEVG ne figurait pas comme facteur prédictif pour notre critère de jugement.

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P-value</b>
<b><u>Données cliniques</u></b>			
Age (années)	1.06	1.04-1.08	< <b>0.0001</b>
Sexe masculin	0.78	0.54-1.13	0.1873
<b>IMC (+ 1 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0.96</b>	<b>0.93-0.99</b>	<b>0.0269</b>
Qualité de vie (+1 point)	0.88	0.78-0.98	<b>0.0208</b>
NYHA (référence 1)			< <b>0.0001</b>
2	3.31	1.53-7.15	
3	7.56	3.19-17.9	
4	26.65	5.48-129.65	
Asthénie	1.65	1.15-2.37	<b>0.0071</b>
Ballonnement	1.29	0.81-2.07	0.2886
PAS (+10mmHg)	0.81	0.73-0.88	< <b>0.0001</b>
PAD (+ 10mmHg)	0.79	0.69-0.90	<b>0.0004</b>
FC (+ 10bpm)	1.19	1.04-1.35	<b>0.0087</b>
Crépitants	<b>(OR) 2.73</b>	1.07-6.99	<b>0.0362</b>
OMI	2.38	1.65-3.43	< <b>0.0001</b>
ECG sinusal	0.43	0.30-0.63	< <b>0.0001</b>
<b><u>Facteurs de risque CV</u></b>			
Diabète	1.03	0.70-1.54	0.8906
HTA	1.83	1.14-2.93	<b>0.0123</b>
Dyslipidémie	1.16	0.71-1.67	0.4256
<b>FEVG</b> (référence 1)			0.4070
2	1.32	0.83-2.11	
3	1.27	0.84-1.94	
<b><u>Données biologiques</u></b>			
NTproBNP (ng/l)			<b>0.0022</b>
<300	Référence		
300-900	0.93	0.50-1.74	
900-1 800	0.73	0.36-1.48	
1 800-5 000	1.35	0.83-2.17	
5 000-10 000	2.44	1.33-4.49	
10 000-20 000	3.11	1.38-7.03	
>20 000	2.69	0.95-7.61	
Kaliémie (+1 mmol/l)	0.89	0.64-1.25	0.5050
Natrémie (mmol/l)	<b>(OR) 0.94</b>	0.88-1.00	0.0502
Créatinine (+10 µmol/l)	1.04	1.00-1.07	0.0117
DFG MDRD (+10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.82	0.76-0.90	< <b>0.0001</b>
Hémoglobine (+1 g/dl)	0.81	0.73-0.89	< <b>0.0001</b>
<b><u>Traitement</u></b>			
DE metoprolol (+10 mg)	1.00	0.97-1.02	1.0000
DE ramipril (+1 mg)	<b>(OR) 0.93</b>	0.86-0.99	<b>0.0300</b>
Furosémide (+20 mg)	1.09	1.06-1.12	< <b>0.0001</b>
Anti-aldostérone	0.65	0.40-1.08	0.0953

**Tableau 3 : Risque univarié de survenue « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes »**

HR=Hazard Ratio ; L'OR=Odds Ratio est rendu pour les trois variables ne respectant pas les conditions d'application du Cox

IMC=Indice de Masse Corporelle ; NYHA=New York Heart Association ; PAS=Pression Artérielle Systolique ; PAD=Pression Artérielle Diastolique ; FC=Fréquence cardiaque ; OMI=Œdèmes des Membres Inférieurs ; CV=Cardio-Vasculaire ; HTA=Hypertension Artérielle ; ECG=Electrocardiogramme ; FEVG=Fraction

d'Éjection du Ventricule Gauche ; DFG=Débit de Filtration Glomérulaire ; MDRD=Modification of the Diet in Renal Disease ; DE=Dose Equivalente.

### **III-2. b. Analyse multivariée**

L'analyse multivariée est résumée dans le Tableau 4.

Les variables testées dans le modèle multivarié étaient l'âge, l'IMC, la qualité de vie, l'asthénie, le stade NYHA, les OMI, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, l'ECG, le NTproBNP, le DFG, l'Hb, la présence d'une HTA préexistante ou d'une consommation tabagique, la dose de furosémide.

Pour chaque point d'IMC supplémentaire, il existait une réduction du risque combiné « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes » de 6% ( $p=0.0285$  ; HR : 0.94, IC 95% 0.92-0.99). Comme on peut le constater sur la Figure 10, cette relation n'était plus valable au-dessus d'un IMC à 40 kg/m<sup>2</sup> (courbe en U). La réduction du risque était la plus importante pour des IMC entre 25 et 40 kg/m<sup>2</sup> avec un nadir entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>.

Le facteur de bon pronostic, en plus de l'IMC, en analyse multivariée était :

- Une PAS plus élevée lors de la consultation.

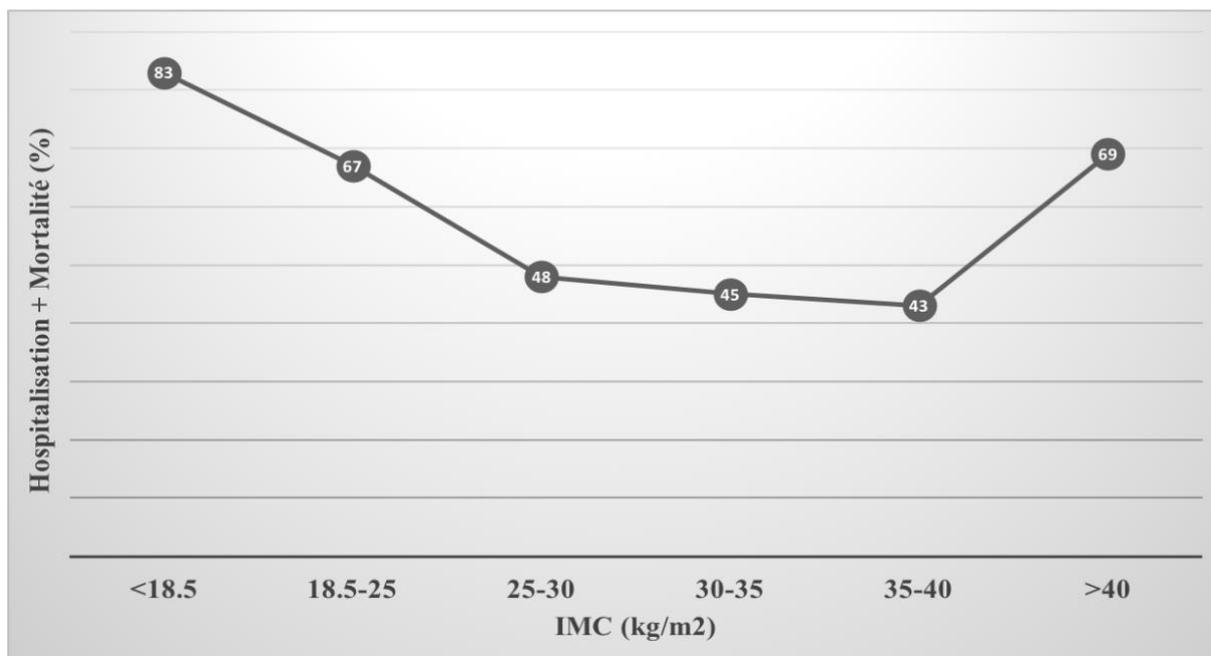
Les facteurs de mauvais pronostic en analyse multivariée étaient :

- L'âge avancé,
- Les stades NYHA 3 et 4
- La présence d'OMI,
- L'insuffisance rénale traduite par une baisse du DFG,
- Une dose majorée de furosémide.

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P-value</b>
Age (années)	1.04	1.02-1.06	<b>0.0012</b>
<b>IMC (+1 kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0.94</b>	<b>0.92-0.99</b>	<b>0.0285</b>
NYHA (Référence 1)			<b>0.0055</b>
2	1.81	0.81-4.06	
3	2.98	1.15-7.72	
4	15.30	2.88-81.17	
PAS (+10 mmHg)	0.81	0.73-0.90	<b>0.0001</b>
OMI	1.91	1.27-2.87	<b>0.0019</b>
DFG MDRD (+10 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.89	0.80-0.99	<b>0.0257</b>
Furosémide (+20 mg)	1.05	1.01-1.08	<b>0.0251</b>

**Tableau 4 : Risque multivarié de survenue « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes »**

HR=Hazard Ratio ; IMC=Indice de Masse Corporelle ; NYHA=New York Heart Association ; PAS=Pression Artérielle Systolique ; OMI=Edèmes des Membres Inférieurs ; DFG=Débit de Filtration Glomérulaire ; MDRD=Modification of the Diet in Renal Disease.



**Figure 10 : Relation entre l'IMC et le critère composite « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes »**

### III-3. Objectifs secondaires

#### III-3. a. Analyse séparée du critère de jugement principal

En effectuant une analyse séparée du critère de jugement principal (Tableau 5), l'IMC sortait comme facteur de bon pronostic seulement pour le critère « mortalité toutes causes » ( $p=0.065$  ; HR : 0.94, IC 95% 0.90-0.98 vs.  $p=0.1575$  ; HR : 0.97, IC 95% 0.94-1.01 pour le critère « hospitalisation pour décompensation cardiaque »).

La relation entre l'IMC et la mortalité toutes causes (Figure 11) décrivait une courbe en U, avec une baisse de la survie pour un IMC  $>$  à 40 kg/m<sup>2</sup>. L'IMC optimal se situait entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>.

Critère de jugement	Variables	HR	IC 95%	P-value
Mortalité toutes causes	IMC (+1 kg/m <sup>2</sup> )	0.94	0.90-0.98	0.0065
Hospitalisation pour décompensation cardiaque	IMC (+1 kg/m <sup>2</sup> )	0.97	0.94-1.01	0.1575

**Tableau 5 : Risque univarié entre l'IMC et le critère de jugement analysé séparément**

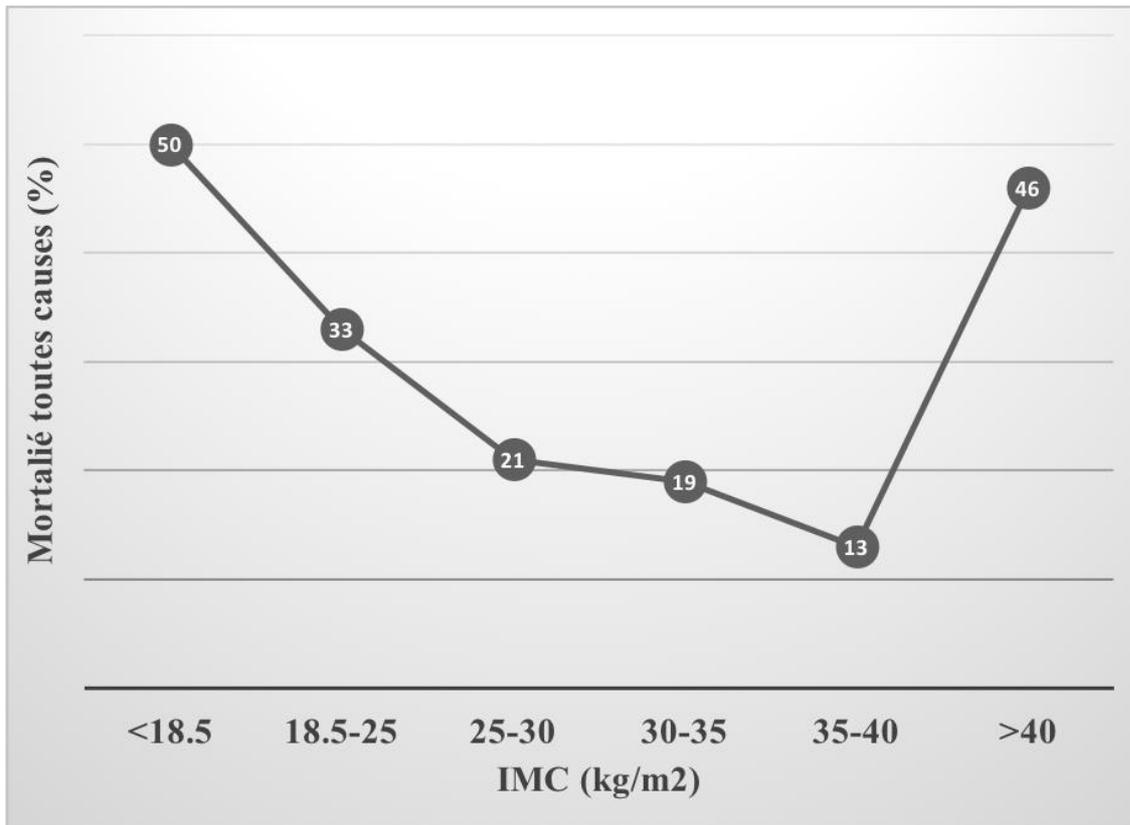


Figure 11 : Relation entre l'IMC et la mortalité toutes causes décrivant une courbe en U

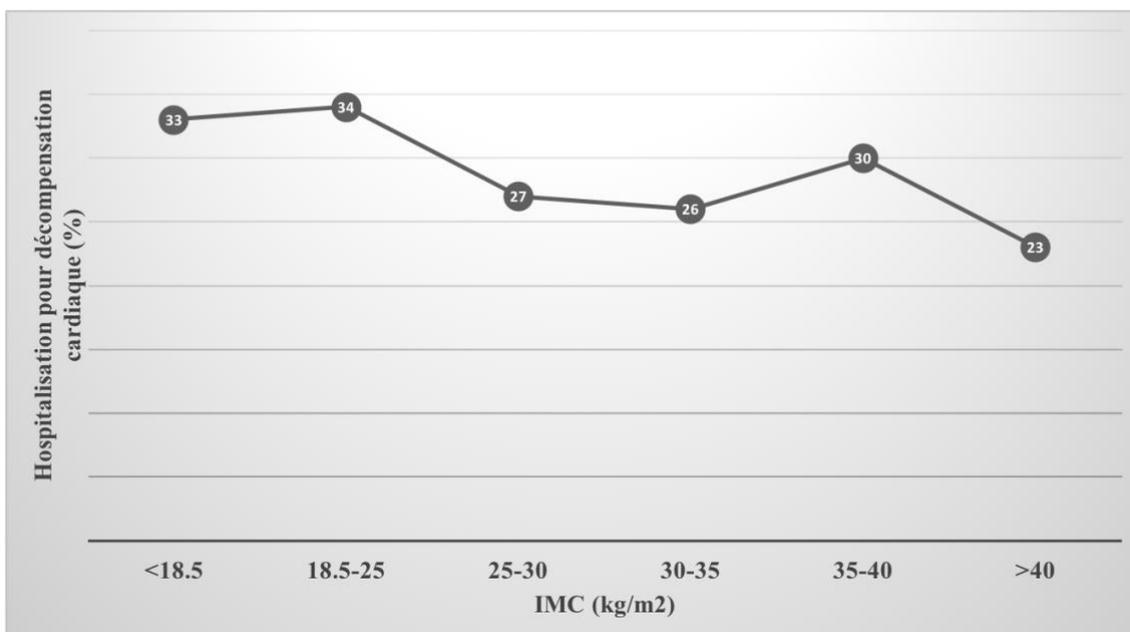


Figure 12 : Relation entre l'IMC et le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque

### **III-3. b. Variation selon la classe de FEVG**

L'impact pronostique de l'IMC ne variait pas de façon significative selon la classe de FEVG ( $p=0.7919$ ) (Tableau 6).

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>P-value</b>
<b>Interaction IMC et FEVG (référence FEVG <math>\geq 50</math> %)</b>			<b>0.7919</b>
IMC et FEVG 40-49 %	1.03	0.93-1.14	
IMC et FEVG $\leq 39$ %	1.03	0.94-1.13	

**Tableau 6 : Interaction IMC et FEVG**

### **III-4. Causes de décompensation cardiaque et de mortalité**

Les Tableaux 7 et 8 présentent les causes de décompensation cardiaque et les causes de décès, respectivement. Parmi les 302 patients de la cohorte, 29% ont présenté une décompensation cardiaque menant à une hospitalisation et 26% sont décédés.

La cause principale de décompensation cardiaque était la cause infectieuse (30%) et en majorité de nature respiratoire (25%). La cause était indéterminée dans 30% des cas, le plus souvent attribuée à l'évolution naturelle de la cardiopathie. Les autres causes de décompensation étaient principalement le syndrome coronarien aigu (10%), les valvulopathies (9%), les tachycardies supra-ventriculaires (8%), l'anémie (7%) et les poussées hypertensives (3.4%).

La première cause de mortalité était de nature CV (47%).

<b>Causes de décompensation cardiaque</b>	<b>Nombre de patients (N=88 soit 29%)</b>
<b>Syndrome coronarien aigu</b>	<b>9 (10%)</b>
<b>Poussée hypertensive</b>	<b>3 (3.4%)</b>
<b>Fibrillation atriale / flutter atrial</b>	<b>7 (8%)</b>
<b>Hyperexcitabilité ventriculaire</b>	<b>1 (1%)</b>
<b>Valvulopathie</b>	<b>8 (9%)</b>
Rétrécissement aortique	5
Insuffisance mitrale	2
Insuffisance tricuspide	1
<b>Désynchronisation sur stimulation VD</b>	<b>1 (1%)</b>
<b>Infection</b>	<b>26 (30%)</b>
Respiratoire	22 (25%)
Endocardite tricuspide	1
Urinaire	1
Cutané	2
<b>Écart de régime</b>	<b>1 (1%)</b>
<b>Anémie</b>	<b>6 (7%)</b>
<b>Néoplasie multi-métastatique</b>	<b>1 (1%)</b>
<b>Syndrome occlusif intestinal</b>	<b>1 (1%)</b>
<b>Indéterminé</b>	<b>26 (30%)</b>

**Tableau 7 : Causes de décompensation cardiaque menant à une hospitalisation**

<b>Causes de décès</b>	<b>Nombre de patients (N=78 soit 26%)</b>
<b>Cardio-vasculaire</b>	<b>37 (47%)</b>
Insuffisance cardiaque terminale, pas de facteur déclenchant	21
Choc cardiogénique ischémique / Infarctus du myocarde	5
Décompensation cardiaque sur valvulopathie réfractaire	4
Décompensation cardiaque sur fibrillation atriale	1
Décompensation cardiaque sur bloc atrio-ventriculaire complet	1
Décompensation cardiaque sur sepsis	5
<b>Non cardio-vasculaire</b>	<b>25 (32%)</b>
<b>Inconnue</b>	<b>16 (21%)</b>

**Tableau 8 : Causes de décès**

## **IV. Discussion**

302 patients insuffisants cardiaques tout venant ont été inclus dans notre étude, de janvier 2015 à février 2016. Sur une durée de suivi de 2 ans après leur première consultation à l'APIC, 29% d'entre eux ont été hospitalisés pour décompensation cardiaque et 26% sont décédés. L'IMC élevé de 25 à 40 kg/m<sup>2</sup> était un facteur prédictif de bon pronostic sur la survenue du critère de jugement composite « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes ». Cette relation suivait une courbe en U, avec une inversion pour un IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>. Lorsqu'on analysait séparément ce critère, l'IMC élevé restait prédictif d'une meilleure survie, mais ne prédisait pas moins d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. Enfin, la FEVG n'interagissait pas sur le lien entre l'IMC et le critère de jugement principal.

### **IV-1. Analyse des résultats**

#### **IV-1. a. Caractéristiques cliniques et démographiques initiales des patients**

Dans notre population, l'IMC moyen était de 27.9 kg/m<sup>2</sup> correspondant à un surpoids. La prévalence du surpoids est majeure dans la population générale (presque 44 % en 2019). Dans la population d'insuffisants cardiaques, le surpoids est fréquent : on estime qu'environ 50 à 67% sont en surpoids ou obèses (55).

L'âge moyen était de 76 ans et il y avait une prédominance d'hommes. Ceci concorde avec les données connues : l'âge moyen de survenue de l'IC est pour rappel de 73.5 ans, et les hommes sont plus atteints que les femmes (1)(3).

Dans la méta-analyse de Zhang *et al.*, la moyenne d'âge était plus faible : 68 ans dans la population à FEVG préservée avec 38% de femmes, contre 60 ans dans la population à FEVG altérée avec 17% de femmes (56).

Les comorbidités étaient plus fréquemment retrouvées dans le groupe IC à FEVG préservée : patients plus âgés, avec plus d'HTA et de cardiopathies hypertensives, PAS plus élevées en consultation, plus d'anémie.

#### **IV-1. b. Objectif principal**

Le taux d'hospitalisation à 2 ans dans notre population était de 29%, ce qui est inférieur aux données européennes (32 et 44% à 1 an). Notre cohorte est exclusivement suivie par l'APIC, réseau multidisciplinaire reconnu pour diminuer les taux de ré-hospitalisation (11). En revanche, le taux de mortalité à 2 ans dans notre population était de 26%, taux supérieur aux données européennes qui estiment la mortalité entre 7 et 17%. Cependant, cette estimation est portée sur une durée de suivi de 1 an et non de 2 ans (8).

Les études ont en majorité analysé l'impact pronostique de l'IMC sur la mortalité toutes causes et non sur le risque de nouvelle décompensation cardiaque. La prévention de la décompensation cardiaque étant au moins aussi importante que la prévention pour la survie, nous avons choisi le critère composite « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes ».

L'IMC sortait comme facteur prédictif indépendant de bon pronostic en analyse uni et multivariée, sur la survenue de ce critère de jugement. En analysant le critère de façon séparée, l'IMC était un facteur prédictif de meilleure survie, mais n'intervenait pas sur le taux

d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. Cela concorde avec les nombreuses études précédemment citées (37, 45-52).

La relation décrivait une courbe en U avec une inversion de la courbe au-dessus d'un IMC à 40 kg/m<sup>2</sup>, et un IMC optimal entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>. Cette relation a été démontrée de la même façon dans les études portant sur le paradoxe de l'obésité, et notamment dans la grande méta-analyse de Zhang *et al.* regroupant 10 études avec 96.424 patients insuffisants cardiaques. Quelle que soit la FEVG, l'impact pronostique positif de l'IMC décrivait une courbe en U, avec un IMC optimal estimé toutefois inférieur au notre à 32-33 kg/m<sup>2</sup> (56).

L'effectif de notre population était plus faible que celui des autres études, limitant la puissance de l'analyse, et la plupart des patients présentaient un IMC entre 20 et 35 kg/m<sup>2</sup>.

Une PAS plus élevée lors de la consultation était aussi un facteur prédictif indépendant de bon pronostic. L'antécédent d'hypertension artérielle n'est pas un facteur de bon pronostic, en revanche, une PAS élevée lors de la consultation encourage bien souvent le praticien à majorer le traitement anti-hypertenseur et à privilégier le traitement à visée cardio-protectrice type IEC/ARA2, bêtabloquant ou anti-aldostérone, permettant donc d'optimiser le traitement de l'IC.

A l'opposé et de façon cohérente, l'âge était un facteur indépendant de mauvais pronostic, sur le risque de décompensation cardiaque et de mortalité toutes causes. Dans la population gériatrique, la décompensation d'une fonction a été décrite par le modèle de J.P. Bouchon (1 + 2 + 3) : les effets du vieillissement réduisent progressivement les réserves fonctionnelles sans jamais à eux seuls entraîner la décompensation ; les affections chroniques (comme l'IC) surajoutées altèrent les fonctions ; et enfin des facteurs aigus entraînent la décompensation (57). Ces 3 notions se cumulent, entraînant la fragilité du sujet âgé, et donc un risque majoré de décompensation cardiaque et de mortalité.

L'insuffisance rénale était aussi un facteur indépendant de mauvais pronostic. Celle-ci limite bien souvent l'optimisation du traitement de l'IC. De plus, les fonctions rénale et cardiaque sont intriquées. Les patients souffrant d'IC congestive présentent fréquemment une altération de la fonction rénale (syndrome cardio-rénal de type 1 et 2) et à l'inverse, les maladies CV représentent la première cause de décès dans la population souffrant d'insuffisance rénale chronique (syndrome cardio-rénal de type 3 et 4) (58). La physiopathologie de cette interaction complexe repose sur une dérégulation hémodynamique, neuro-hormonale (système rénine-angiotensine-aldostérone), inflammatoire et métabolique.

Sans surprise, les signes traduisant un déséquilibre de la cardiopathie avec signes congestifs (stade NYHA avancé, présence d'OMI, dose majorée de furosémide) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic.

Il est à noter que contrairement à ce qui est habituellement décrit, à savoir que la mortalité toutes causes est plus élevée chez les patients présentant une IC à FEVG altérée que préservée (8)(9), la FEVG n'était pas un facteur pronostique dans notre étude.

#### **IV-1. c. Objectifs secondaires**

Dans notre étude, l'impact pronostique de l'IMC n'était significatif que sur la mortalité toutes causes lorsque l'on analysait le critère de jugement de façon séparée, qui a été le plus souvent étudiée dans les essais sur le paradoxe de l'obésité. Néanmoins, l'étude de Sharma *et al.* avait aussi montré un impact pronostique bénéfique de l'IMC sur le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque (54).

L'impact pronostique de l'IMC ne variait pas en fonction de la FEVG.

La méta-analyse de Zhang *et al.* avait évalué l'impact de l'IMC en différenciant la FEVG préservée (59.263 patients) de la FEVG altérée (37.161 patients). Il n'y avait pas non plus de différence entre les 2 groupes de FEVG sur l'impact pronostique positif de l'IMC (56).

#### **IV-2. L'importance des comorbidités dans l'insuffisance cardiaque**

La section dévolue aux comorbidités dans les textes de recommandations sur l'IC est de plus en plus importante. En effet, les comorbidités sont très fréquentes chez l'insuffisant cardiaque et leur traitement est une composante clé de la prise en charge de cette pathologie.

On ne peut parler en 2018 d'IC, d'autant plus à FEVG préservée, sans parler des comorbidités, car elles jouent un rôle physiopathologique primordial et en compliquent le diagnostic. Cette prise en charge joue sûrement un rôle aussi important que le traitement de l'IC elle-même.

Les comorbidités interfèrent largement avec la prise en charge des patients en IC : elles peuvent masquer les symptômes (comme la dyspnée chez l'obèse ou le BPCO), aggraver les symptômes et la qualité de vie, elles grèvent le pronostic et constituent la première cause de ré-hospitalisation précoce des insuffisants cardiaques. De plus, les traitements utilisés pour les comorbidités peuvent aggraver l'IC (AINS, anticancéreux).

#### **IV-3. Explications physiopathologiques au paradoxe de l'obésité**

Concernant le paradoxe de l'obésité dans l'IC, il est difficile de déterminer si la différence de survie est liée à la sévérité de la maladie chez les patients dénutris, ou si un IMC élevé est un facteur "protecteur" en lui-même.

Les tentatives d'explications physiopathologiques au paradoxe de l'obésité sont nombreuses.

Étant donné que l'IC entraîne un état de stress catabolique, les patients pourraient avoir des réserves métaboliques plus importantes avec un tissu adipeux augmenté, et il n'y a aucun doute sur le fait que la cachexie cardiaque est de mauvais pronostic.

Certains profils de cytokines et neuro-endocrines chez les obèses pourraient avoir un effet protecteur (59)(60)(61). Par exemple, le tissu adipeux est connu pour produire le récepteur soluble au TNF-alpha, aussi appelé facteur de nécrose tumorale ou cachectine, qui est une importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique. Il existe donc, dans le tissu adipeux, une baisse des taux plasmatiques de TNF-alpha, qui pourrait avoir un effet protecteur chez les patients obèses insuffisants cardiaques (IC aiguë et chronique), en neutralisant les effets néfastes biologiques du TNF-alpha (62). Par ailleurs, la présence plus importante de lipoprotéines dans le tissu adipeux pourrait permettre de se lier et d'éliminer des lipopolysaccharides qui jouent un rôle prédominant dans le relargage de cytokines inflammatoires (63).

Les patients obèses présentent le plus souvent des pressions artérielles plus élevées que les patients plus minces, permettant théoriquement d'optimiser leur traitement (IEC/ARA2, bêtabloquants, antagonistes de l'aldostérone) et donc leur pronostic (59).

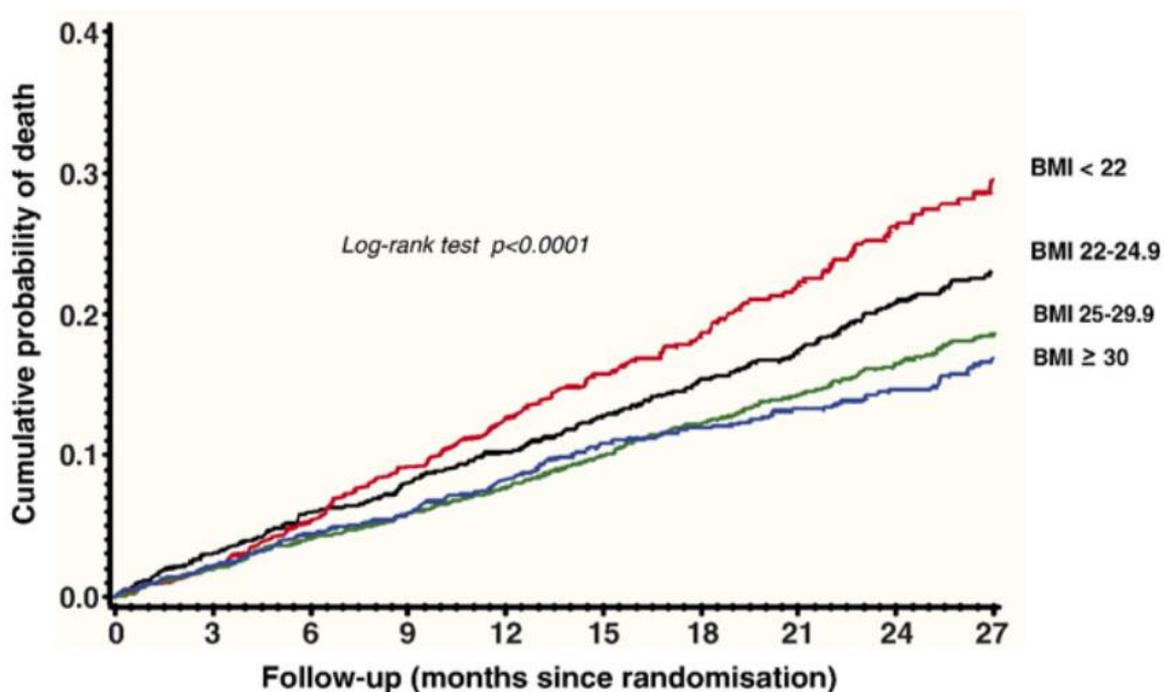
Dans son étude, Anker *et al.* a étudié la perte de poids chez 1929 patients insuffisants cardiaques, sans signe congestif. La perte de poids de 6% ou plus était associée à une baisse de la survie. Parmi ceux qui présentaient une perte de poids, les patients sous IEC (enalapril) avaient une meilleure survie. Le traitement par IEC semble réduire le risque CV entraîné par la perte de poids (60).

L'essai « Copernicus » (64) a étudié l'effet du traitement bêtabloquant (carvedilol) sur la cachexie survenant chez 2289 patients atteints d'IC à FEVG altérée (<25%). En effet, le système sympathique influe sur la perte de poids, mais l'antagonisme du traitement bêtabloquant sur le système sympathique et la cachexie n'a pas été étudié. Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle (les patients recevaient soit du carvedilol, soit un placebo). Les patients traités par carvedilol subissaient significativement 33% de moins de perte de poids (>6%) et avaient même tendance à prendre du poids ( $\geq 5\%$ ) en comparaison aux patients sous placebo. De plus, la capacité à prévenir la perte de poids sous carvedilol était plus marquée en cas de surpoids ou d'obésité initiale, alors que la capacité à faire gagner du poids était plus marquée en cas d'IMC faible initial. La prise de poids n'était bien sûr pas attribuable à de la rétention hydro-sodée. La prise de bêtabloquants semble donc prévenir la perte de poids des patients insuffisants cardiaques avec altération de la FEVG, d'autant plus que les patients sont en surpoids ou obèses initialement.

Il faut noter de plus, que les patients en surpoids ou obèses ont généralement des taux plasmatiques de peptides natriurétiques moindres. Cela les amènerait peut-être à être symptomatiques plus tôt que les autres, et donc à se présenter avec un état moins avancé de l'IC (65).

Malgré tout, il existe peut-être un biais de sélection dans le paradoxe de l'obésité. D'une part, certains facteurs peuvent amener les patients obèses à consulter plus tôt que les autres pour dyspnée ou syndrome œdémateux (trouble ventilatoire restrictif, insuffisance veineuse), permettant une prise en charge plus précoce. D'autre part, les maladies chroniques, comme l'IC, sont associées à une perte de poids. Un IMC bas pourrait simplement refléter un stade plus avancé de l'IC. Dans ce cas, la relation entre IMC et mortalité ne serait pas une relation de causalité mais une relation artificielle : à l'inclusion, les obèses sont peut-être plus à un stade précoce de l'IC (à différencier de la notion d'âge). Enfin, on pourrait penser qu'il existe un biais de sélection dans ces différentes études, concernant les caractéristiques initiales associées (HTA, cardiopathie ischémique, tabagisme, diabète). Cependant, après ajustement, la relation entre l'obésité et la survie persiste dans les études.

L'étude de Cicoira *et al.* (66) suggère que l'IMC est « protecteur » en lui-même. Ont été inclus de façon rétrospective 5010 patients de l'étude « valsartan heart failure trial », ayant tous une FEVG altérée < à 40 %. Cette étude avait pour but d'analyser l'effet de l'IMC en même temps que l'effet de certains marqueurs pronostiques reconnus (symptômes, prise de bêtabloquant, peptides natriurétiques, marqueurs inflammatoires et FEVG). Les résultats suggèrent que l'IMC est un facteur prédictif de mortalité toutes causes et mortalité liée à la progression de l'IC. L'effet de l'IMC sur l'évolution pronostique ne serait pas lié à des conditions cliniques plus sévères chez les dénutris, puisqu'il est un facteur indépendant de marqueurs pronostiques reconnus. Cette étude suggère qu'il existe un meilleur pronostic avec un IMC élevé en cas d'IC, indépendamment des autres variables. Quand l'IMC est analysé en variable continue, un point supplémentaire d'IMC est associé à une baisse de 4% de la mortalité, ce qui est relativement proche de notre résultat. Les taux de décès liés à la progression de l'IC diffèrent significativement selon l'IMC, avec une augmentation du risque de 3 à 4 fois supérieur en cas d'IMC bas (Figure 13).



**Figure 13 : Courbes de survie des patients insuffisants cardiaques selon la classe d'IMC (66)**

Il faut enfin souligner que le paradoxe de l'obésité a été retrouvé dans d'autres maladies chroniques : cardiopathie ischémique, âge avancé et BPCO, insuffisance rénale terminale, infection par le VIH, maladies respiratoires (21)(24)(67)(68). Ce paradoxe ne semble donc pas spécifique de l'IC.

#### **IV-4. Les limites de l'IMC pour la mesure de l'obésité**

L'IMC est un outil fréquemment utilisé, simple, et reproductible, mais il présente plusieurs limites. Il ne prend pas en compte la composition corporelle de chacun : masse grasse (tissu adipeux) et masse maigre (tissu osseux, musculaire, conjonctif, eau). Le tissu musculaire est plus dense que le tissu adipeux, donc le même poids de muscle occupe moins d'espace que le tissu adipeux. L'impédancemètre est un outil facile, utilisant un courant électrique d'environ 50 kHz envoyé à travers le corps, permettant de mesurer l'impédance des différents tissus rencontrés et donc de différencier la masse grasse de la masse maigre.

Les tissus ont des profils métaboliques différents les uns des autres (69). Par exemple, on différencie l'obésité avec et sans sarcopénie (Figure 14). L'obésité avec sarcopénie devient de plus en plus fréquente et est associée à une évolution défavorable dans plusieurs maladies chroniques. Une récente méta-analyse en population générale de 35.000 patients a montré que l'obésité avec sarcopénie majorait le risque de mortalité toutes causes de 24% par rapport aux obèses sans sarcopénie (70). Il faudrait alors identifier rapidement les patients obèses avec sarcopénie pour améliorer leur composition corporelle et leur devenir. D'autant plus que la sarcopénie est associée à une moindre force musculaire, une capacité d'exercice diminuée et une moins bonne qualité de vie dans l'IC à FEVG préservée (71). Il serait intéressant d'étudier le degré de sarcopénie chez les obèses insuffisants cardiaques, qui pourrait apporter une explication supplémentaire au paradoxe de l'obésité. La définition idéale de l'obésité devrait inclure une évaluation de la composition corporelle pour déterminer le pourcentage de masse grasse. On définit l'obésité par ce biais comme un

pourcentage de masse grasse > à 35% chez la femme et > à 25% chez l'homme (72)(73). L'ethnie, l'âge et le sexe ont aussi été proposés pour améliorer l'évaluation de l'obésité (74). Le profil « NWO=Normal Weight Obesity » décrit un patient avec un IMC normal mais avec un tour de taille ou un pourcentage de masse grasse augmenté. Ce profil a montré une majoration du risque de syndrome métabolique, de cardiopathie ischémique et de mortalité (75)(76).

La consommation maximale en oxygène (VO<sub>2</sub> max), calculée lors d'un test d'effort combiné avec une exploration fonctionnelle respiratoire, reflète la capacité cardio-respiratoire. Elle est aussi un facteur prédictif indépendant d'événement CV dans l'IC. L'obésité contribue à l'intolérance à l'exercice. En se basant exclusivement sur le poids et l'IMC, les patients obèses semblent avoir des VO<sub>2</sub> max plus faibles que les patients minces (77). Cette mesure est ajustée au poids du patient et à l'IMC, et non à la composition corporelle (78). De plus, il a été suggéré que plutôt que de proposer une perte de poids chez les obèses, corriger la VO<sub>2</sub> max et majorer la masse musculaire pouvait améliorer le pronostic des patients obèses insuffisants cardiaques (79).

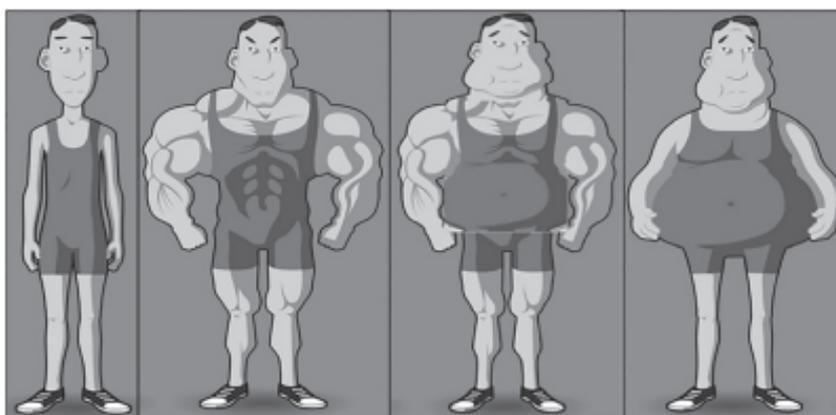
Piepoli *et al.* a émis l'hypothèse que la capacité cardio-respiratoire chez les patients insuffisants cardiaques et obèses pourrait affecter le lien qu'il existe entre l'obésité et la survie, et expliquer en partie le paradoxe de l'obésité. Dans une cohorte prospective de 4623 patients insuffisants cardiaques, classés selon leur IMC, la capacité cardio-respiratoire a été évaluée par le pic de VO<sub>2</sub>. Dans le groupe d'obèses, plusieurs paramètres étaient de meilleur pronostic (notamment : meilleure FEVG, meilleur pic de VO<sub>2</sub>). L'IMC et le pic de VO<sub>2</sub> étaient des facteurs prédictifs de bon pronostic sur la mortalité toutes causes et la mortalité CV. En prenant en compte des facteurs supposés confondants dans l'analyse multivariée (âge, sexe, FEVG, pic de VO<sub>2</sub>), le rôle protecteur de l'IMC disparaissait (80).

La capacité cardio-respiratoire via la VO<sub>2</sub> max, est donc à prendre en compte dans l'évaluation du pronostic des patients obèses insuffisants cardiaques.

Prenant en compte toutes ces limites sur l'estimation de l'obésité via l'IMC, on pourrait s'attendre à ce que des mesures plus fines du degré d'adiposité permettent d'être de meilleurs facteurs prédictifs sur la mortalité. Cependant, Ortega *et al.*, dans une étude de 60.000 patients, a montré que l'IMC était un facteur prédictif plus puissant sur la mortalité CV que des indicateurs de composition corporelle (calculs du pourcentage de masse grasse vs masse maigre). Il a été conclu que l'IMC était au moins aussi valable que des mesures complexes et onéreuses de la composition corporelle (81).

L'IMC reste donc un « gold standard » facilement accessible pour estimer la masse corporelle et son impact sur les complications CV.

**Body composition and obesity phenotypes**



	Normal weight	Athlete	Nonsarcopenic obese	Sarcopenic obese
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5-25	>30	>30	>30
Fat mass	Normal	Decreased	Increased	Increased
Lean mass	Normal	Increased	Increased	Decreased
Cardiac function	Normal	Normal	Mild dysfunction?	Severe dysfunction?
Cardio-respiratory fitness	Normal	Increased	Mild impairment?	Severe impairment?

**Figure 14 : Hypothèse sur la relation entre les différents phénotypes d’obésité, la fonction cardiaque et la capacité cardio-respiratoire chez les patients insuffisants cardiaques (69).**

*Normal weight=Poids normal ; BMI=Body Mass Index ; Fat mass=masse grasse ; Lean Mass=masse maigre ; Cardiac function=Fonction cardiaque ; Cardio-respiratoire fitness=Capacité cardio-respiratoire ; Decreased=Abaissé ; Increased=Augmenté ; Mild=Moyen ; Dysfunction=Dysfonction ; Impairment=Détérioration.*

**IV-5. Faut-il encourager la perte de poids chez le patient obèse et insuffisant cardiaque ?**

La perte de poids intentionnelle, combinant régime diététique et exercice physique, est souvent considérée comme le meilleur traitement pour les patients obèses avec de multiples comorbidités (en particulier pour les patients diabétiques), pour limiter les complications CV. Une étude récente a montré que dans la population d’IC à FEVG préservée, promouvoir une restriction calorique et de l’exercice physique entraînait des effets favorables sur le poids, la composition corporelle et la capacité cardio-respiratoire, suggérant les effets bénéfiques d’une perte de poids volontaire (82). Cependant, les données sur le long terme sont manquantes pour déterminer les effets sur la survie de ces patients après une perte de poids. D’autre part, la perte de poids de ces patients est souvent le résultat d’un processus cachectique non intentionnel, associé à une survie catastrophique (60)(83).

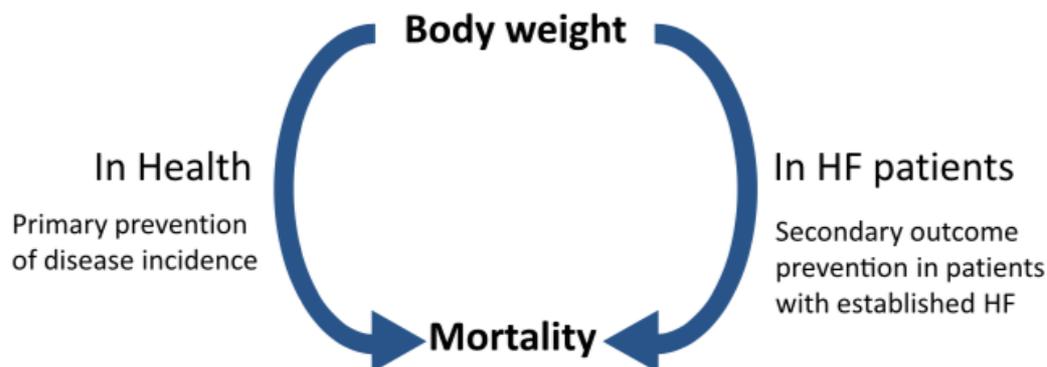
Pocock *et al.* a évalué les effets de 6 mois de perte de poids après 33 mois de suivi chez des patients venant d’être diagnostiqués insuffisants cardiaques. Le degré de perte de poids était associé à une augmentation du taux de mortalité, indépendamment du poids ou de l’IMC initial (84). Zamora *et al.* tirait les mêmes conclusions dans son étude sur l’impact de la perte de poids

sur la mortalité toutes causes : la perte de poids  $\geq 5\%$  chez les patients insuffisants cardiaques était associée à une plus grande mortalité, et ce d'autant plus que l'IMC initial était élevé (85). Malheureusement, ces études ne précisait pas la composition corporelle des patients, et si la perte de poids était volontaire ou non (cachexie probable).

Hsuan *et al.* a étudié l'effet de la chirurgie bariatrique chez 66 patients obèses sévères (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) sur des critères échocardiographiques, avant et 3 mois après la chirurgie. 3 mois après la chirurgie, l'IMC et la pression artérielle diminuaient de façon significative. Concernant la géométrie du VG, l'épaisseur du VG et la masse indexée du VG diminuaient significativement, mais sans changement au niveau du diamètre du VG. Les critères de fonction diastolique étaient aussi significativement améliorés. En analyse multivariée, la baisse de la pression artérielle était un facteur prédictif indépendant de diminution de l'épaisseur et de la masse indexée du VG (86). Malgré tout, cette analyse n'étudiait que des critères échocardiographiques, et ne précisait ni l'état clinique ni le devenir des patients. De plus, il est difficile de faire la part entre l'obésité d'un côté, et l'HTA souvent associée à l'obésité. En revanche, une étude s'est intéressée à l'impact pronostique de la perte de poids volontaire par chirurgie bariatrique chez des patients insuffisants cardiaques, non pas sur la mortalité, mais sur le risque de nouvelle décompensation cardiaque. La chirurgie bariatrique était associée à une baisse significative du taux de décompensation cardiaque nécessitant un passage aux urgences ou une hospitalisation (87).

En raison du manque de données sur les effets d'une perte de poids volontaire chez le patient obèse insuffisant cardiaque, les recommandations actuelles se contentent de conseiller d'éviter toute perte de poids non intentionnelle (11)(6). On peut, en outre, conseiller l'exercice physique pour améliorer la capacité cardio-respiratoire et maintenir une masse musculaire développée. Pour rappel, selon l'ESC et concernant les obèses insuffisants cardiaques, en cas d'IMC  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>, la perte de poids ne peut être recommandée. En cas d'obésité morbide (IMC 35 – 45 kg/m<sup>2</sup>), la perte de poids pourrait être considérée pour traiter les symptômes et la capacité à l'exercice.

Il est nécessaire, au vu de ces résultats, différencier la prise en charge de l'obésité en prévention primaire chez les sujets sains, de la prévention secondaire après installation de l'IC (Figure 15). Le concept « fat but fit is better than lean and lazy » (88), pouvant se traduire en français par « mieux vaut être en surpoids ou obèse et en forme, plutôt que mince et sédentaire » pourrait résumer la stratégie thérapeutique à adopter actuellement face à des patients insuffisants cardiaques en surpoids ou obèses : maintenir son poids et promouvoir l'exercice physique pour améliorer sa capacité cardio-respiratoire.



**Figure 15 : Perte de poids et mortalité en prévention primaire vs secondaire (89)**

#### **IV-6. Les limites de l'étude**

La puissance de notre étude est limitée par le faible nombre de patients par rapport aux cohortes de la littérature, et à son caractère monocentrique. Cependant, malgré l'effectif plus faible, le paradoxe de l'obésité est clairement à nouveau démontré, et les valeurs sont semblables à celles de la littérature.

Il existe un biais de sélection car seuls les patients suivis à l'APIC sont inclus. Ces patients ont donc pour la presque totalité d'entre eux déjà été hospitalisés ce qui pourrait traduire un état plus avancé de la cardiopathie. En revanche, ils ont bénéficié d'une prise en charge régulière par un personnel médical et para-médical pour optimiser leur traitement et leur suivi.

S'agissant d'une étude rétrospective, il existe un biais de recueil et des données manquantes limitant l'analyse des données. Par exemple, l'IMC n'a pu être recueilli pour 6 patients ; les modalités de mesure tensionnelle n'étaient pas identiques d'un patient à l'autre, et les valeurs biologiques étaient parfois absentes lors de la consultation à l'APIC. D'autre part, nous ne disposons pas de la FEVG pour 16 patients.

Il existe aussi un biais d'information : les données concernant ces patients ont été recueillies à partir d'un dossier médical informatisé. Aussi, l'analyse des symptômes (stade NYHA) peut être soumise à une variabilité interindividuelle entre les différents intervenants de l'APIC.

#### **V. Conclusion**

La prise en charge des comorbidités dans l'IC est cruciale, car elles sont fréquentes et que leur traitement est une composante clé de la prise en charge. Même si la spécificité de l'IMC est remise en cause pour évaluer l'obésité, n'intégrant ni la composition corporelle ni la localisation du tissu adipeux, il s'agit d'un outil compétent et facilement accessible à privilégier pour évaluer le risque CV.

Le surpoids et encore plus l'obésité semblent être des facteurs de bon pronostic dans l'IC. Il est difficile de savoir si la différence de survie est liée à la sévérité de la maladie chez les patients ayant un IMC bas, ou si un IMC élevé est un facteur protecteur en lui-même, via un bénéfice du tissu adipeux ou du tissu musculaire. Il est nécessaire, au vu de ces résultats, de différencier la prise en charge de l'obésité en prévention primaire chez les sujets sains, de la prévention secondaire après installation de l'IC.

La capacité cardio-respiratoire, évaluée par la VO<sub>2</sub> max, est un facteur prédictif indépendant d'événement CV dans l'IC et est à prendre en compte dans l'évaluation de cette population. L'exercice physique reste probablement bénéfique car il améliore la VO<sub>2</sub> max et développe le tissu musculaire. Le concept « fat but fit » met donc en exergue un profil optimal d'insuffisant cardiaque.

Enfin, la perte de poids volontaire ne peut être recommandée chez le patient obèse insuffisant cardiaque (au moins jusqu'à un IMC < 35-40 kg/m<sup>2</sup>), et de grandes études randomisées sont nécessaires pour évaluer son effet chez ce type de patient.

## VI. Bibliographie

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc.* 2007 Sep;93(9):1137–46.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, 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.* 2003 Jan 8;289(2):194–202.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004 Sep;25(18):1614–9.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):531–9.
5. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, 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.* 2016 Mar;18(3):242–52.
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Mar 20;137(12):e67–492.
7. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013 Feb;1(1):1–20.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation)]. *G Ital Cardiol* 2006. 2017 Aug;18(7):547–612.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 2011 Mar 26;377(9771):1085–95.
10. Obésité et surpoids. World Health Organization. 2018.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975.
12. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Jan;15(1):45–56.
13. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016 Apr;58(5):537–47.
14. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016 Feb;58(4):393–400.
15. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.
16. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):898–918.
17. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Untangling the heavy cardiovascular burden of obesity. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 Jul;5(7):428–9.
18. Authors/Task Force Members:, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

- Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Oct;253:281–344.
19. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003817.
  20. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211–9.
  21. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Dec;5(4):261–3.
  22. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep*. 2005 Dec;2(4):198–203.
  23. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet Lond Engl*. 1997 Apr 12;349(9058):1050–3.
  24. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2008 Dec;27(6):793–9.
  25. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):512–9.
  26. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):866–72.
  27. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305–13.
  28. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):611–7.
  29. Diehr P, Bild DE, Harris TB, Duxbury A, Siscovick D, Rossi M. Body mass index and mortality in nonsmoking older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Public Health*. 1998 Apr;88(4):623–9.
  30. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097–105.
  31. Selmer R, Tverdal A. Body mass index and cardiovascular mortality at different levels of blood pressure: a prospective study of Norwegian men and women. *J Epidemiol Community Health*. 1995 Jun;49(3):265–70.
  32. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):677–85.
  33. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305–13.
  34. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):427–34.
  35. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2003 Aug;10(4):S1–10.
  36. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of Obesity and the Obesity Paradox on Prevalence and Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Apr 1;1(2):93–102.
  37. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
  38. Horwich TB, Broderick S, Chen L, McCullough PA, Strzelczyk T, Kitzman DW, et al. Relation among body mass index, exercise training, and outcomes in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1754–9.
  39. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LAM, Skali H, et al. Body mass index

and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):627–36.

40. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 13;59(11):998–1005.
41. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*. 2012 Nov;5(6):710–9.
42. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1424–31.
43. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(5):553–9.
44. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001 Sep;22(17):1527–60.
45. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2281–93.
46. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2011 May;4(3):324–31.
47. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):789–95.
48. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJS, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail*. 2003 Feb;9(1):29–35.
49. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):55–61.
50. Futter JE, Cleland JGF, Clark AL. Body mass indices and outcome in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):207–13.
51. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2003 Apr 1;91(7):891–4.
52. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2012 Jul 1;110(1):77–82.
53. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Jul;156(1):13–22.
54. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015 May 15;115(10):1428–34.
55. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. *J Card Fail*. 2011 May;17(5):374–80.
56. Zhang J, Begley A, Jackson R, Harrison M, Pellicori P, Clark AL, et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2018 Jun 27;
57. Bouchon JP. 1 + 2 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? *Rev Prat* 1984 ; 34 : 888-92.92.
58. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal

- disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012 Jan;59(1 Suppl 1):A7, e1-420.
59. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009 May 26;53(21):1925–32.
  60. Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet Lond Engl.* 2003 Mar 29;361(9363):1077–83.
  61. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 21;43(8):1439–44.
  62. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol.* 1999 Dec;277(6 Pt 1):E971-975.
  63. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet Lond Engl.* 2000 Sep 9;356(9233):930–3.
  64. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Aug;8(4):549–56.
  65. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1590–5.
  66. Ciccoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail.* 2007 Apr;9(4):397–402.
  67. Park J, Ahmadi S-F, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Feb;56(4):415–25.
  68. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Jan;11(1):55–62.
  69. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):266–79.
  70. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Feb;16(2):155–66.
  71. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:41–6.
  72. Dickey RA, Bartuska DG, Bray GW, Ferraro RT, Hodgson SF, Jellinger PS, et al. Adam F. Spitz, M.D., F.A.C.E. Reviewers.
  73. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes* 2005. 2008 Jun;32(6):959–66.
  74. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):694–701.
  75. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 15;63(14):1345–54.
  76. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Feb;56(4):426–33.
  77. Hothi SS, Tan DK, Partridge G, Tan LB. Is low VO<sub>2</sub>max/kg in obese heart failure patients indicative of cardiac dysfunction? *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:755–62.
  78. Krachler B, Savonen K, Komulainen P, Hassinen M, Lakka TA, Rauramaa R. Cardiopulmonary fitness is a function of lean mass, not total body weight: The DR's EXTRA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Sep;22(9):1171–9.
  79. Ciccoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zamboni M, et al. Skeletal muscle

- mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15;37(8):2080–5.
80. Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, Bonomi A, Salvioni E, Cattadori G, et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):545–53.
81. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016 Apr;91(4):443–55.
82. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):36–46.
83. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail*. 2015 Apr;17(4):424–33.
84. Pocock SJ, McMurray JJV, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(21):2641–50.
85. Zamora E, Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santesmases J, et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 24;5(3):e002468.
86. Hsuan C-F, Huang C-K, Lin J-W, Lin L-C, Lee T-L, Tai C-M, et al. The effect of surgical weight reduction on left ventricular structure and function in severe obesity. *Obes Silver Spring Md*. 2010 Jun;18(6):1188–93.
87. Shimada YJ, Tsugawa Y, Brown DFM, Hasegawa K. Bariatric Surgery and Emergency Department Visits and Hospitalizations for Heart Failure Exacerbation: Population-Based, Self-Controlled Series. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):895–903.
88. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul 5;
89. Doehner W. Critical appraisal of the obesity paradox in cardiovascular disease: how to manage patients with overweight in heart failure? *Heart Fail Rev*. 2014 Sep;19(5):637–44.

## VII. Résumé

**Introduction :** L'insuffisance cardiaque (IC) est un problème majeur de santé publique, dont la prévalence augmente du fait du vieillissement de la population et du meilleur pronostic des maladies conduisant à cette pathologie. Le surpoids et l'obésité sont associés à un risque accru de mortalité cardio-vasculaire et de mortalité totale, et favorisent le développement de l'IC. Il est recommandé, dans la population générale, une perte de poids pour améliorer le profil cardio-vasculaire, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) normal étant estimé entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>. Cependant, ce dogme a été remis en cause dans le cadre de l'IC. En effet, de nombreuses études ont montré ce que l'on appelle le « paradoxe de l'obésité » : le patient insuffisant cardiaque semble avoir un meilleur pronostic en cas de surpoids et d'obésité.

**Objectifs :** L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'impact pronostique de l'IMC sur un critère de jugement combiné « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes » dans une cohorte d'insuffisants cardiaques tout venant. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de l'IMC sur ce même critère de jugement, en fonction de la classe de Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG).

**Matériel et Méthodes :** Nous avons étudié l'impact pronostique de l'IMC dans une population de 302 patients insuffisants cardiaques consultant pour la première fois au sein du réseau « Appui Prévention Insuffisance Cardiaque » (APIC), au Centre hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers. Il s'agissait d'une étude rétrospective et observationnelle. Les données cliniques, biologiques, échocardiographiques et thérapeutiques étaient relevées puis analysées.

**Résultats :** De janvier 2015 à février 2016, 302 patients insuffisants cardiaques ont consulté pour la première fois à l'APIC. L'âge moyen était de 76 ±13ans. L'IMC moyen était de 27.9 ±5.8 kg/m<sup>2</sup>. Le taux d'hospitalisation pour décompensation cardiaque était de 29% et de mortalité toutes causes de 26%, sur une durée de suivi de 2 ans. En analyse multivariée, pour chaque point d'IMC supplémentaire, il existait une réduction du risque combiné « hospitalisation pour décompensation cardiaque ou mortalité toutes causes » de 6% (p=0.0285 ; HR : 0.94, IC 95% 0.92-0.99). Cette relation décrivait une courbe en U et n'était plus valable pour un IMC > à 40 kg/m<sup>2</sup>, avec un IMC optimal entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>. Lorsque l'on effectuait une analyse séparée du critère de jugement principal, l'IMC sortait comme facteur de bon pronostic seulement pour le critère « mortalité toutes causes » (p=0.0065 ; HR : 0.94, IC 95% 0.90-0.98). Enfin, il n'y avait pas de différence entre les classes de FEVG (altérée, moyennement altérée et préservée) concernant l'impact pronostique de l'IMC (p=0.7919).

**Conclusion :** L'IMC est un outil compétent et facile pour estimer le surpoids et l'obésité. Ces derniers sont des facteurs de bon pronostic dans l'IC sur la mortalité toutes causes (IMC limite à 40 kg/m<sup>2</sup>). Il est difficile de savoir si la différence de survie est liée à la sévérité de la maladie chez les patients ayant un IMC bas, ou si un IMC élevé est un facteur protecteur en lui-même, via un bénéfice du tissu adipeux ou du tissu musculaire. Il est nécessaire de différencier la prise en charge de l'obésité en prévention primaire chez les sujets sains, de la prévention secondaire après installation de l'IC. Le concept « fat but fit », associant à l'obésité l'intérêt d'une bonne capacité cardio-respiratoire (reflétée par la VO<sub>2</sub>max), met en exergue un profil optimal d'insuffisant cardiaque. Au vu de ces résultats, la perte de poids volontaire ne peut être recommandée chez ce type de patient et des études complémentaires sont nécessaires.

**Mots clés :** insuffisance cardiaque, surpoids, obésité, hospitalisation, mortalité, FEVG, capacité cardio-respiratoire.

## VIII. Serment

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !