

Bruno Schnetzler^{a,c}, Stéphane Reverdin^b,
Henri Sunthorn^c, Afksendiyos Kalangos^b,
Ulrich Sigwart^c

^a Service de Transplantation,
Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

^b Service de Chirurgie Cardio-vasculaire,
Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

^c Service de Cardiologie,
Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

Approche de l'insuffisance cardiaque terminale dans la perspective d'une transplantation

Résumé

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale comporte des approches médicamenteuses et non-médicamenteuses. Le traitement médical devrait associer, pour leur effet démontré sur la survie, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un bêtabloquant et la spironolactone. Le traitement non-médicamenteux inclut aux côtés de la transplantation des approches électriques, mécaniques, ou chirurgicales. Ces techniques peuvent être utilisées en attendant une transplantation (*bridge to transplant*), en attendant une récupération (*bridge to recovery*), ou encore en alternative à la transplantation (*destination therapy*). La classification du risque dans l'insuffisance cardiaque terminale permet d'évaluer à l'aide

de paramètres de classification le pronostic de chaque patient. En sus des paramètres cliniques, il existe des paramètres paracliniques déterminants comme les paramètres échographiques, la consommation maximale d'oxygène et le taux de BNP. Certains facteurs, comme la présence ou l'absence de bêta-bloquants, influencent la valeur pronostique de ces paramètres. Ces examens doivent être faits après optimisation du traitement et suivis à intervalles réguliers. C'est en comparant ce pronostic à celui des patients transplantés que se pose l'indication à une transplantation cardiaque et/ou à une combinaison de traitements non-médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. C'est dans cette perspective que sont discutés les indications, modalités d'applications et résultats de ces nouvelles techniques.

Figure 1

Survie des transplantés cardiaque à Genève depuis 1998 (temps exprimé en mois). La survie à 7 ans est donc d'environ 70%.

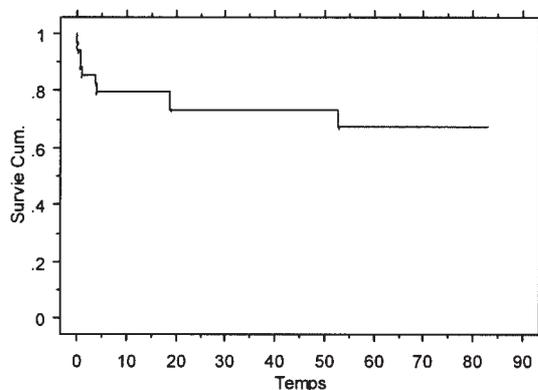


Tableau 1

Stratégies non-médicamenteuses de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale.

Techniques actuellement disponibles

- La transplantation cardiaque (allogreffe)
- La stimulation multisite (resynchronisation)
- Les défibrillateurs implantables
- L'assistance ventriculaire mécanique
- Le CPAP (continuous positive airway pressure)

Techniques encore confinées à la recherche

- La xéno greffe
- La transplantation cellulaire

Techniques d'application de plus en plus restreinte

- La cardiomyoplastie dynamique
- L'intervention de Batista

Introduction

La classification du risque dans l'insuffisance cardiaque terminale (ICT) a pour but de déterminer le pronostic individuel d'un patient sous traitement médical optimal. Ce pronostic sous traitement médicamenteux peut ensuite être confronté aux autres traitements à disposition. Le traitement alternatif de référence au traitement médical est actuellement la transplantation, qui assure dans la littérature une survie à 1 et 5 ans respectivement de 84% et 67% [1]. La figure 1 montre la survie des transplantés cardiaques à Genève depuis 1998. La qualité de vie est également appréciable, avec chez les patients à 5 ans d'une transplantation un taux d'autonomie de 91%. C'est à ce traitement de référence que sont comparées les autres modalités thérapeutiques de l'ICT, présentées dans le tableau 1.

Correspondance:

Dr Bruno Schnetzler

Service de Cardiologie

Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

24, rue Micheli-du-Crest

CH-1211 Genève

E-Mail: bruno.schnetzler@hcuge.ch

Complémentarité

Ces différentes modalités thérapeutiques non-médicamenteuses se conçoivent actuellement d'avantage comme des combinaisons (ou des adjonctions) au traitement médicamenteux que comme des alternatives à la transplantation. C'est le cas par exemple du défibrillateur implantable ou de la resynchronisation ventriculaire. Elles peuvent théoriquement être considérées dans une perspective de pont à la transplantation, de pont à la guérison (bridge to recovery) ou d'alternative à la transplantation.

Evolution constante

Une caractéristique importante du traitement médicamenteux, de la transplantation et des autres modalités thérapeutiques de l'ICT est l'amélioration constante de leurs résultats en termes de morbidité et de mortalité. Cela doit faire reconsidérer régulièrement leurs indications respectives afin de garantir l'orientation des patients en ICT vers la prise en charge optimale pour chacun d'entre eux.

Cette approche nécessite outre la classification du risque de l'insuffisance cardiaque terminale, la connaissance des indications, les modalités d'application et les résultats associés à l'utilisation de ces techniques non-médicamenteuses. C'est dans cette perspective que sont discutés ici, dans un premier temps la stratégie générale de prise en charge de l'ICT, puis les techniques non-médicamenteuses de prise en charge de l'ICT et enfin les paramètres de classification de l'ICT.

Stratégie générale de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale (ICT)

Le développement de multiples modalités thérapeutiques non-médicamenteuses de l'ICT a complexifié le rôle de l'équipe multidisciplinaire de transplantation. Elle doit désormais intégrer à son savoir-faire les spécificités techniques, indications, contre-indications, résultats et limites de ces méthodes afin d'orienter les patients en ICT vers le meilleur choix thérapeutique. Concernant la transplantation, les différentes options sont:

- une mise en liste de transplantation immédiate, avec mention d'urgence ou non
- une surveillance hors liste. L'idée est de transplanter le plus tard possible, puisque la transplantation est associée à une mor-

bidité et une mortalité initiales significatives (10–15% de mortalité à un an) et que les résultats à long terme sont imparfaits (de l'ordre de 50% de survie à 10 ans) [1].

- un pont à la transplantation (bridge to transplant): pont électrique avec un défibrillateur implantable ou pont mécanique avec une assistance uni- ou bi-ventriculaire.
- une alternative à la transplantation: l'utilisation d'une assistance ventriculaire comme thérapie définitive (destination therapy).

Il est intéressant de noter qu'une même technique (par exemple l'assistance ventriculaire) peut être utilisée avec différentes philosophies: alternative à la transplantation, pont à la transplantation ou traitement transitoire en l'attente d'une récupération (bridge to recovery).

L'origine des données scientifiques

Les connaissances sont bien sûr issues des grandes études menées dans l'insuffisance cardiaque. Cependant celles-ci se sont souvent adressées à des patients en stade I, II, voire III de la NYHA: SOLVD [2], V-HeFT II [3], CIBIS-II [4], MERIT-HF [5], US-Carvedilol [6]... Elles ne sont donc que partiellement adéquates pour être extrapolées aux patients en ICT. Par ailleurs, même la population des études s'adressant spécifiquement à l'ICT ne reflète pas toujours celle des patients pour lesquels une mise en liste de transplantation est étudiée. Ainsi par exemple l'étude CONSENSUS [7] porte bien sur des patients avec une diminution sévère de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection moyenne de 20%), mais sa moyenne d'âge est de 72 ans. Cet âge avancé se traduit par une mortalité à 1 an de l'ordre de 40% dans le groupe enalapril de CONSENSUS, alors que la mortalité à 1 an de patients en âge d'être transplantés présentant une altération comparable de leur fraction d'éjection peut en fonction des autres paramètres se limiter à 10%.

Ainsi, les grandes études de l'insuffisance cardiaque ne reflètent pas bien la sous-population que constituent les patients en ICT référés pour une évaluation de l'indication à la transplantation. Il est cependant difficile d'effectuer des études spécifiquement dans cette population restreinte. Les centres de transplantation ont donc développé leurs propres banques de données, dont l'exploitation a été une source majeure de progrès. Ils ont identifié dans des analyses rétrospectives, des paramè-

tres spécifiques associés à un mauvais pronostic dans leur population de patients avec ICT, puis ont testé prospectivement des stratégies de prise en charge. Un exemple est l'étude *princeps* de Mancini et collaborateurs, qui a permis d'identifier comme paramètre de classification la valeur de la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max) [8]. La même équipe a par la suite développé puis validé de façon prospective le *Heart Failure Survival Score* [9], qui est encore largement utilisé, en particulier en Suisse. A noter que tant la réalisation d'études d'envergure que l'interprétation rétrospective des données de registre sont compliquées par l'évolution constante des connaissances et des traitements de référence.

Les stratégies de combinaison des traitements médicamenteux et non-médicamenteux

De plus en plus d'approches non-médicamenteuses (tableau 1) cherchent leur place dans la prise en charge des patients en ICT, en combinaison au traitement médicamenteux. Il s'agit d'un domaine en pleine évolution, et les recommandations sont régulièrement revues avec la parution des études.

L'évolution dans le temps de la valeur pronostique des paramètres

C'est le cas en particulier de la VO_2 max depuis l'introduction des bêta-bloquants, et il est probable que d'autres paramètres soient également affectés. Dans le cas de la VO_2 max, la corrélation du paramètre avec la survie est conservée, mais les valeurs sont différentes et donc la valeur-seuil au-delà de laquelle une transplantation est conseillée est modifiée.

L'évolution dans le temps du pronostic du patient

Il s'agit certainement d'un des aspects saillants de la prise en charge de ces patients. Il n'est ainsi pas rare que des patients avec des indices pronostiques mauvais ou catastrophiques, faisant par exemple considérer une mise en liste d'urgence, aient par la suite une évolution sous traitement très favorable, avec une nette amélioration de leurs paramètres. L'évolution dans le temps de ces paramètres est donc fondamentale et mène souvent à réviser l'attitude thérapeutique. Ainsi, un patient peut être retiré de la liste de transplantation pour être suivi hors-liste avec une réévaluation périodique. Cet aspect dynamique dans le temps des paramètres souligne l'importance d'un bon suivi pour proposer à chaque patient le traitement adapté, au bon moment.

Les techniques à disposition

Le traitement médicamenteux optimal actuel

Le traitement médicamenteux n'est ici exposé que dans ses grands axes (tableau 2). Trois classes thérapeutiques ont un effet prouvé sur la mortalité et sur la morbidité. Le traitement doit donc associer:

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) aux doses testées dans les études (enalapril 2×10 mg/j [7], captopril 3×50 mg/j [10], ramipril 2×5 mg/j, lisinopril 10 mg/j, ou quinapril 2×5 mg/j)
- un bêtabloquant également aux doses maximales tolérées avec un schéma progressif (sur plusieurs semaines) de titration (métoprolol succinate ad 1×200 mg/j [11], bisoprolol ad 1×10 mg/j [12] ou carvedilol ad 2×25 mg/j [13])
- la spironolactone à 25 mg/j [14]

En cas d'intolérance aux IEC, du valsartan 2×160 mg/j [15] ou du candesartan 32 mg/j [16] doit être introduit. Le valsartan et le candesartan ont un effet sur la mortalité comparable aux IEC. Des diurétiques doivent également être prescrits s'ils sont nécessaires à maintenir une euvolémie. L'addition de digoxine est optionnelle chez les patients en rythme sinusal, où elle ne permet qu'un modeste bénéfice dans le contrôle de l'insuffisance cardiaque, sans effet sur la mortalité [17]. Aucun effet sur la mortalité n'a été démontré non plus avec l'amiodarone [18].

La stratégie de combinaison d'un IEC et d'un ARA n'apporte pas, par rapport aux IEC seuls, d'avantage statistiquement significatif en termes de mortalité globale, tant dans l'étude RESOLVD [19] que dans l'étude Val-HeFT [20] ou encore dans l'étude CHARM-Added [21]. On retrouve par contre dans CHARM-Added un effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire et le risque d'hospitali-

Tableau 2
Traitement médical de l'insuffisance cardiaque.

Traitement diminuant la mortalité
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
Inhibiteurs du récepteur AT-1 de l'angiotensine II (ARA)
Bêta-bloquants
Spironolactone et eplerenone
Traitement symptomatique seul
Diurétiques
Digitaliques

sation pour insuffisance cardiaque, au prix d'une augmentation des épisodes d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. A ce stade, il semble raisonnable de réserver cette stratégie à une minorité de patients, réfractaires aux autres traitements cités ci-dessus, avec une fonction rénale de départ conservée et sous strict contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie.

Dans un avenir proche, il est probable que l'eplérénone, qui bloque sélectivement le récepteur de l'aldostérone, trouve une place dans l'arsenal thérapeutique, particulièrement pour les 10% de patients présentant des douleurs des seins, une gynécomastie ou une dysménorrhée sous spironolactone. L'étude EPHEBUS [22] a en effet montré une diminution de la mortalité et du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans le groupe traité par eplérénone contre placebo chez des patients au décours d'un infarctus du myocarde avec diminution sévère symptomatique de la fonction ventriculaire gauche, déjà traités par IEC et bêta-bloquant.

La resynchronisation ventriculaire

L'insuffisance cardiaque est associée à des anomalies de la conduction. Le prototype de ces anomalies de conduction est un bloc de branche gauche à l'ECG, présent chez 25% des insuffisants cardiaques en classe III ou IV de la NYHA. [23] Une telle anomalie de la conduction occasionne un retard de la contraction ventriculaire gauche par rapport à la droite (désynchronisation), avec diminution de la fonction ventriculaire gauche, un mouvement anormal du septum, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une diminution du temps de remplissage diastolique. [24] La stimulation multisite, c'est-à-dire ventriculaire droite et gauche, permet de resynchroniser la contraction afin d'en améliorer l'efficacité. Le temps de remplissage diastolique s'en trouve optimisé.

Sa place est encore en devenir. Les études publiées à ce jour se sont adressées principalement à des patients en stade III et IV de la NYHA, comme par exemple dans les études

MUSTIC [25] et MIRACLE [26]. Toutefois, ces patients ne correspondent pas aux patients candidats à une greffe cardiaque, comme le prouve dans l'étude MIRACLE une survie supérieure à 90% à 1 an. Ces études ont montré un effet sur les symptômes, mais pas d'effet sur la mortalité globale. Elles n'avaient toutefois pas la puissance statistique pour démontrer un effet sur la mortalité. L'étude CARE-HF, récemment publiée montre pour la première fois un effet positif sur la mortalité de la resynchronisation. Elle a randomisé 813 patients avec diminution sévère de la fonction ventriculaire gauche (FE 25%), en stade III ou IV de la NYHA, avec un QRS >120 msec et plusieurs critères échographiques de dyssynchronie (tableau 3), entre un traitement médical répondant à nos standards les plus exigeants (95% sous IEC ou ARC, 74% sous bêta-bloqueur, 55% sous spironolactone, diurétique de l'anse 45%, digoxine 45%) et une resynchronisation. Le critère principal de jugement (décès de toute cause ou hospitalisation non planifiée pour un événement cardio-vasculaire) était atteint durant le suivi clinique moyen de 29 mois dans 39% des patients du groupe resynchronisation et 55% du groupe traitement médical. On notera toutefois dans cette étude que la survie dans le groupe placebo est d'environ 90% à une année. Il ne s'agit donc pas de patients qui sont à priori candidats à une greffe puisque la survie de la transplantation à 1 an est également de 90%.

L'étude COMPANION a randomisé 1520 patients présentant les critères pour une resynchronisation sous traitement médical optimal en trois groupes: resynchronisation, resynchronisation et défibrillation, et absence de dispositif [28]. L'avantage en termes de mortalité globale ne se retrouve que dans le groupe combinant les deux fonctions. La resynchronisation seule ne diminue que le critère combiné de mortalité et d'hospitalisation.

A ce stade de nos connaissances, la resynchronisation ventriculaire ne peut donc pas être considérée comme une alternative à la transplantation, et ne devrait pas la retarder. Elle peut par contre dans des cas sélectionnés être considérée comme une adjonction au traitement médicamenteux en l'attente d'une transplantation (pont électrique à la transplantation). Les résultats de l'étude CARE-HF et la détermination de meilleurs critères de sélection (électrique et/ou échographique) seront sûrement associés dans le futur proche à un élargissement de cette technique dans la population d'insuffisants cardiaques terminaux (tableau 3).

Tableau 3

Critères échographiques et ECG d'inclusion dans l'étude CARE-HF Si QRS 120–149 msec, 2 des 3 critères échographiques sont nécessaires.

	critères échographiques
QRS >150 msec	pas nécessaires
QRS 120–149 msec	délai de pré-éjection aortique >140 msec délai mécanique interventriculaire >40 msec délai d'activation de la paroi postéro-latérale du ventricule gauche: d1 >d2*
* d1 = début QRS – pic de contraction paroi post-latérale en TM parasternale grand axe; d2 = début QRS – début onde E en doppler pulsé.	

Le défibrillateur implantable

Actuellement, il n'y a pas d'indication à titre systématique à la mise en place d'un défibrillateur implantable (ICD) comme pont électrique à la transplantation. Les indications à l'ICD chez les patients sur liste de transplantation sont les indications reconnues habituelles.

Prophylaxie secondaire

En prophylaxie secondaire de la mort subite (patients réanimés suite à une arythmie ventriculaire maligne), l'indication est claire, qu'il s'agisse d'une cardiopathie ischémique ou non-ischémique [29].

Prophylaxie primaire – cardiopathie ischémique

Dans l'étude MADIT II [30], où étaient comparés la survie chez des patients post-infarctus avec une FE <35% (sans autre critère de sélection) randomisés entre un défibrillateur et un traitement médical, le groupe ICD a montré un avantage de survie significatif (mortalité totale à 20 mois: 19,8% dans le groupe traitement médical contre 14,2% dans le groupe défibrillateur). L'analyse de sous-groupe (critères considérés: l'âge, le sexe, la classe NYHA, la fraction d'éjection, la largeur du QRS, l'utilisation ou non de bêta-bloqueur et l'intervalle depuis le dernier infarctus) n'a pas permis de dégager un sous-groupe de patient bénéficiant plus (ou moins) du défibrillateur [31].

La morbidité associée à la mise en place des défibrillateurs, le nombre de personnes à traiter pour sauver une vie, mais aussi les enjeux considérables (notamment économiques, culturels, logistiques) doivent inciter à considérer avec prudence ces résultats encourageants.

Prophylaxie primaire – cardiopathie non-ischémique

On considérait jusqu'à très récemment qu'il n'y avait pas de place pour le défibrillateur dans les cardiopathies non-ischémiques [32]. Il était connu néanmoins qu'un patient avec une cardiopathie non-ischémique ayant eu une syncope inexpliquée bénéficie en terme de mortalité de la mise en place d'un défibrillateur [33].

L'étude DEFINITE [34] a randomisé des patients en insuffisance cardiaque avec une diminution sévère de la FEVG d'origine exclusivement non-ischémique entre un groupe défibrillateur et un groupe de traitement médical classique. Il existait une tendance (statistiquement non-significative) à une diminution de

mortalité dans le groupe défibrillateur. Les résultats de l'étude prospective randomisée SCD-HeFT ont été rendus publics au congrès 2004 de l'American College of Cardiology [35, 36]. Il s'agit d'une étude de prophylaxie primaire de la mort subite. Elle a randomisé des patients en insuffisance cardiaque (NYHA II 70%; NYHA III 30%) avec une diminution sévère (FEVG 25%) de la fonction ventriculaire gauche d'origine ischémique (52%) ou non-ischémique (48%) en (1.) un groupe placebo, (2.) un groupe amiodarone, et (3.) un groupe défibrillateur. La mortalité était identique dans les groupes placebo et amiodarone à 7,2%/an (de manière égale pendant les 5 ans). Il est important de noter que cette mortalité est inférieure à celles des candidats à la transplantation (puisque la survie des patients transplantés est dans le meilleur des cas de 90% à un an) et que donc la place des défibrillateurs dans cette sous-population n'a pas été étudiée précisément par cette étude. SCD-HeFT a montré une diminution d'environ 28% du risque relatif de mortalité globale dans le groupe défibrillateur, retrouvée tant chez les cardiopathies ischémiques que non-ischémiques. Il faut certes attendre la publication complète des résultats de cette étude pour examiner leur impact en pratique clinique, particulièrement dans le sous-groupe des cardiopathies non-ischémiques. On s'oriente néanmoins déjà vers une plus grande inclusion des cardiopathies non-ischémiques dans les indications à l'ICD en prophylaxie primaire.

Note sur le mode du défibrillateur

Récemment il a été montré que la mise en place d'un défibrillateur double chambre réglé en DDD comparé à un mode VVI entraînait plus d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une mortalité augmentée, probablement parce que la stimulation ventriculaire (favorisée par les bêta-bloquants et la prise d'amiodarone) créait une dyssynchronie ventriculaire gauche (stimulation apicale de type retard gauche) [37]. De plus, la stimulation DDD en général favorise l'apparition d'épisodes de fibrillation auriculaire [38]. Les défibrillateurs doubles chambres doivent donc maintenant être réglés en VVI 30 pour autant qu'il n'y ait pas de trouble de la conduction atrio-ventriculaire surajouté et pour autant que le patient n'est pas de dysfonction sinusale. Dans ce dernier cas, il faut s'efforcer de favoriser une stimulation de type AAI-R (plutôt que DDD-R).

L'assistance ventriculaire

Il existe différents types d'assistance ventricu-

Figure 2

Assistance ventriculaire pneumatique para-corporelle de type Berlin Heart (ici biventriculaire) comme utilisée à Genève.



laire: gauche, droite ou combinée, pneumatique (fig. 2) ou électromagnétique, nécessitant une mise en place percutanée ou chirurgicale. Elles peuvent être utilisées avec des philosophies différentes: temporairement (pont à la transplantation ou à la récupération) ou définitive (alternative à la transplantation).

Les cas de pont à la transplantation sont les plus fréquents et représentent les cas d'ICT habituels (ischémique ou non-ischémique). On parvient finalement à transplanter les deux tiers de ces patients [39], qui ont un pronostic post-transplantation favorable. Les autres patients décèdent de complications thromboemboliques, infectieuses ou hémorragiques en rapport avec la mise en place de l'assistance.

Les cas de pont à la récupération sont représentés principalement a) par les patients avec une fonction ventriculaire gauche au préalable normale que l'on n'arrive pas à sortir de CEC (problème de préservation myocardique) et qui ont en général une récupération dans les 48 à 72 heures et b) les patients avec une myocardite fulminante, qui ont généralement des temps d'assistance de 7 à 14 jours, avec un taux élevé de sevrage de l'assistance et de récupération partielle voire totale de la fonction ventriculaire gauche (qui peut alors prendre plusieurs mois). Il a été également été démontré que même pour les ICT considérées comme non réversibles, la mise au repos du ventricule gauche par l'assistance permettait d'observer une inversion du phénomène de remodeling, avec régression de la dilatation ventriculaire gauche [40] et de l'hypertrophie myocytaire [41].

L'utilisation comme traitement définitif (destination therapy) des pompes classiques permet déjà dans l'étude REMATCH réalisée chez des patients en ICT non candidats à la transplantation une amélioration de la survie de 48% (aire sous la courbe) à deux ans par rapport au traitement médical optimal [42]. Les rapides progrès technologiques permettent d'envisager une amélioration de ces résultats et à terme un développement de l'utilisation des assistances dans cette indication (fig. 2).

Les apnées du sommeil et l'utilisation de la ventilation en pression positive

Tant l'apnée obstructive que l'apnée centrale avec respiration de Cheyne-Stokes sont fréquentes chez les insuffisants cardiaques, affectant jusqu'à un patient sur trois [43]. L'apnée du sommeil centrale [44] est reconnue comme facteur indépendant augmentant la mortalité dans l'insuffisance cardiaque [45]. L'excès d'activité adrénérergique est le principal facteur incriminé pour expliquer cet effet sur la mortalité. Le traitement par CPAP nocturne des insuffisants cardiaques présentant une apnée centrale augmente la fraction d'éjection ventriculaire gauche diurne, et réduit l'incidence de décès ou transplantation [46]. Ces effets bénéfiques ne sont pas retrouvés chez les insuffisants cardiaques traités par CPAP alors qu'ils ne présentent pas d'apnée du sommeil.

Dans l'apnée obstructive [47], l'excès d'activité adrénérergique est retrouvé mais d'autres facteurs coexistent. L'augmentation de la pression négative intrathoracique lors des efforts inspiratoires accroît la pression transmurale ventriculaire gauche et donc la postcharge. Par ailleurs, les épisodes s'accompagnent d'une élévation tensionnelle. Le traitement par CPAP des insuffisants cardiaques présentant une apnée obstructive durant 1 mois a permis dans une étude randomisée d'améliorer la fraction d'éjection ventriculaire gauche de 9% (gain relatif de 35%) [48]. Ces observations ont motivés dans notre centre un dépistage systématique par oxymétrie nocturne des patients présentant une apnée du sommeil et d'un appareillage de ces derniers.

Autres techniques

Certaines techniques n'ont pas eu d'effet prouvé sur la mortalité et sont donc en voie d'abandon comme la cardiomyoplastie ou l'opération de Batista. La transplantation cellulaire ou la xenogreffe sont encore du domaine de la recherche fondamentale mais pourraient être dans le futur intégrées dans l'arsenal thérapeutique.

Quelques paramètres de classification

A quel moment un paramètre de classification prend-il ou perd-il sa valeur?

Dans l'ICT, certains paramètres perdent de leur valeur discriminative pronostique pour aider à la décision de mise sur liste. Par exemple, une classe IV initiale de la NYHA ou une diminution sévère de la fonction ventriculaire gauche sont des paramètres présents chez presque tout les patients candidats à une mise en liste. Ils gardent évidemment une valeur pronostique générale (comparés par exemple à un patient en classe II de la NYHA et avec une FE de 45%), mais sont insuffisants pour décider de la mise en liste éventuelle. Les groupes de transplantation ont donc cherché à préciser le risque individuel de morbidité et mortalité de cette population spécifique.

La valeur pronostique de certains paramètres est dépendante du moment où ils sont examinés. Certains ont leur intérêt pronostique principalement dans leur valeur de présentation (lors de la consultation initiale, comme par exemple l'hyponatrémie), d'autres ont un intérêt à la fois dans leur valeur de présentation, mais aussi l'évolution de cette valeur (comme par exemple la classe NYHA, où l'on comprend aisément que la valeur pronostique d'un stade IV persistant sous traitement médical est un facteur de mauvais pronostic), d'autres encore, comme la VO_2 max, ne prennent leur valeur pronostique qu'une fois un traitement médical maximal mis en place. Il est en effet classique de voir le mauvais résultat d'un test de la VO_2 max pratiqué lors de l'hospitalisation initiale pour insuffisance cardiaque s'améliorer notablement peu après la fin de l'hospitalisation.

Les critères échocardiographiques

L'échocardiographie permet de façon non-invasive et relativement simple de déterminer plusieurs paramètres de classification. Aux côtés de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, dont la valeur pronostique est bien reconnue mais qui est peu discriminative chez les patients référés pour transplantation, d'autres paramètres sont utiles comme la fonction ventriculaire droite, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), la dysfonction diastolique et le diamètre télédiastolique du ventricule gauche [49].

La fonction ventriculaire droite et l'HTAP

Les éléments de classification du risque associés à la dysfonction ventriculaire droite associent une dilatation du ventricule droit, une diminution de la fraction d'éjection, la présence d'une insuffisance tricuspидienne et d'une HTAP.

La fonction ventriculaire droite est un facteur de risque de mortalité indépendant. De Groote *et collaborateurs* ont ainsi montré dans une série de 205 patients que la survie sans transplantation à 2 ans était fortement corrélée à la fraction d'éjection du ventricule droit initiale. Pour une fraction d'éjection de >35%, entre 25% et 35% et <25% cette survie était respectivement de 93%, 77% et 59% [50]. Un effet similaire sur la mortalité de la dilatation ventriculaire droite a pu être montré.

La dysfonction ventriculaire droite semble avoir un effet pronostique tout particulièrement lorsqu'il existe une HTAP. En l'absence d'HTAP, elle n'a pas d'effet péjoratif sur le pronostic [51]. De même, l'HTAP est un facteur pronostique mais n'a dans cette étude d'influence que lorsque couplée à une altération de la fonction ventriculaire droite.

La dysfonction diastolique

La présence d'un type restrictif au doppler mitral (temps de décélération <115 msec de l'onde E et rapport E/A >1) est un facteur de risque indépendant de mortalité [52]. La persistance de ce type restrictif après 6 mois d'un traitement médical approprié est également porteur d'un excès de risque de mortalité à 2 ans (37% contre 11%) et d'une plus grande probabilité d'hospitalisation (54 contre 11%) [53]. De plus, il a une valeur additive de classification sur la VO_2 . Dans une étude comportant 311 patients en ICT, ceux avec une VO_2 <14 ml/kg/min ont une survie moindre si un type restrictif est présent au doppler mitral (52 contre 80% de survie à deux ans). [54] La présence d'un type restrictif garde une valeur de classification chez des patients avec VO_2 >14 ml/kg/min (80 contre 94%).

Le diamètre télédiastolique du ventriculaire gauche

Le diamètre télédiastolique du ventricule gauche, qui reflète la dilatation ventriculaire, est le plus utilisé des paramètres reflétant l'altération de la géométrie ventriculaire dans l'ICT. Dans l'une des études ayant permis de l'identifier comme facteur pronostic indépendant, conduite chez des patients en évaluation pour une transplantation, la survie à deux ans était

de 49% dans le groupe avec dilatation sévère contre 75% dans le groupe avec dilatation modérée ($p = 0,004$). [55] Cette étude utilisait une valeur seuil de 4 cm/m² de surface corporelle.

La consommation maximale d'oxygène (VO₂ max)

L'étude *princeps* est une étude non-randomisée qui s'adresse à des patients initialement tous en stade IV de la NYHA avec diminution sévère de la fonction ventriculaire gauche (FEVG moyenne 22%), où l'on décide que si la VO₂ max est supérieure à 14 ml/kg/min (groupe A), les patients seront suivis en dehors de la liste de transplantation, alors que si la VO₂ max est inférieure à 14 ml/kg/min (groupe B), ils seront mis sur liste de transplantation. [8] La survie à un an dans le groupe A est supérieure à 90% alors qu'elle n'est que de 70% dans le groupe B (et l'on peut clairement assurer qu'elle aurait été encore inférieure si plusieurs patients de ce groupe n'avaient pu être transplantés dans l'intervalle). La survie des patients transplantés dans cette étude est de 90% à un an, étant donc identique aux patients avec VO₂ >14 ml/min, suivis en dehors de liste de transplantation.

Dans cette situation, non seulement la VO₂ permet de stratifier le risque de mortalité chez des patients ayant tous une diminution sévère de la fonction ventriculaire gauche et en stade IV initial de la NYHA, mais en plus, elle permet de prendre une décision clinique adaptée: si la VO₂ de mon patient est supérieure à 14 ml/kg/min, il est judicieux de le suivre en dehors de la liste de transplantation, puisqu'il ne sera pas pénalisé en terme de survie (la survie dans le groupe transplanté étant identique). Cette étude, et d'autres études concordantes depuis, ont mené à l'utilisation large de la VO₂ max comme critère majeur de classification dans tout les groupes de transplantation. Ces données toutefois ont été dérivées à une époque antérieure à la mise en évidence de l'avantage en terme de morbidité et mortalité de l'utilisation des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque et donc de leur large diffusion en pratique clinique. Les bêta-bloquants ne changent pas la VO₂ max chez des

patients en insuffisance cardiaque terminale. Par contre, l'utilité de ce paramètre dans la classification du risque chez les patients en insuffisance cardiaque terminale prenant des bêta-bloquants a été récemment investiguée. Ainsi les données de 540 patients en insuffisance cardiaque terminale suivis dans un centre de transplantation ont été examinées et comparées au données des patients avant l'avènement des bêta-bloquants en pratique courante. [56] La variable examinée était le décès ou la transplantation. La survie sans événement (décès ou transplantation) à 1 et 3 ans des patients en insuffisance cardiaque prenant des bêta-bloquants et qui ont une VO₂ max >12 ml/kg/min (IC95%: 92,6–96,6% à 1 an, et 85,8–96% à 3 ans) est supérieure aux patients transplantés (83,9–86,3% à 1 an et 75,4–76,6% à 3 ans). Par contre, chez les patients ne prenant pas de bêtabloquant avec une VO₂ <14ml/kg/min, la survie à 3 ans est plus faible dans le groupe traité médicalement que dans le groupe transplanté (ce qui corrèle avec les études antérieures).

En conclusion, ces données indiquent que chez des patients prenant des bêta-bloquants et qui ont une VO₂ max >12 ml/kg/min, il n'y a pas d'avantage en terme de survie à proposer de transplanter et donc que ces patients doivent être suivis hors liste de transplantation (tableau 4). Il n'a pas été possible lors de cette étude de tirer des conclusions pour des patients avec VO₂ <12 ml/kg/min, en raison du trop petit nombre de ces patients. Ceci recoupe l'expérience clinique en général, où il est rare de reconstruire en ambulatoire un patient avec une VO₂ <12 ml/kg/min. En fait, le cas échéant il faut se méfier d'un test sous-maximal: quel était le motif de l'arrêt du test? Le seuil d'anaérobie a-t-il été atteint?

Le test de marche de 6 minutes

Il mesure le nombre de mètres qu'un patient peut marcher pendant 6 minutes à plat. Il s'agit donc d'un test simple, visant une activité sous-maximale. Plusieurs études ont prospectivement validé ce score, qui permet de prédire tant la mortalité que la morbidité (hospitalisation pour insuffisance cardiaque) [57, 58].

Tableau 4

Décision de mise sur liste de transplantation en fonction de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) et du traitement bêta-bloqueur (toléré au non).

	0 bêta-bloqueur	bêta-bloqueur
VO ₂ >14 ml/kg/min	suivi en dehors liste Tx	suivi en dehors liste Tx
VO ₂ <14 ml/kg/min	liste de Tx	suivi en dehors liste Tx (>12 ml/kg/min)
VO ₂ >12 ml/kg/min	liste de Tx (<14 ml/kg/min)	suivi en dehors liste Tx
VO ₂ <12 ml/kg/min	liste de Tx	liste de Tx?
Tx = transplantation		

L'évolution de ce paramètre dans le temps a également une valeur pronostique.

Le «heart failure survival score» (HFSS) [9]

Il s'agit d'un score simple (tout d'abord élaboré rétrospectivement puis testé prospectivement) qui associe des éléments cliniques (âge, cardiopathie ischémique contre non-ischémique, fréquence cardiaque au repos, pression artérielle moyenne, délai de conduction intraventriculaire) et paracliniques (VO_2 max, natrémie). A chacun de ces paramètres est associé un facteur de pondération. La valeur totale du score permet de classer les patients entre risque de mortalité à un an faible, modéré ou élevé. Il est utilisé par de nombreuses équipes de transplantation pour décider d'une mise en liste éventuelle.

Il est important de noter qu'il a été validé à une époque antérieure à l'utilisation des bêta-bloquants dans l'ICT et que sa validité est remise en question par l'impact des bêta-bloquants sur la signification pronostique des paramètres qu'il utilise, comme la VO_2 max ou la fréquence cardiaque au repos.

Le BNP

Le *brain natriuretic peptide* (BNP) est produit par les myocytes ventriculaires en réponse à une augmentation de la pression télédiastolique. En pratique clinique, on mesure soit le BNP soit le pro-BNP. Cet indice a gagné une fonction diagnostique, permettant de déterminer l'origine cardiaque ou non d'une insuffisance respiratoire [59].

Il a gagné également une valeur pronostique. Dans une analyse des données de l'étude Val-HeFT [20], les valeurs initiales du BNP réparties en quartile ont prédit de manière quartile-dépendante la mortalité et la morbidité (hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Dans la même étude, les patients ayant la plus grande diminution du BNP durant le follow-up ont également eu le moins d'événements cliniques. Dans une autre étude prospective [60] de patients avec insuffisance cardiaque sévère (NYHA stade III-IV), le BNP avait tendance à diminuer avec l'instauration du traitement. Parmi 19 variables examinées à la fin du suivi, 2 seulement étaient associées à une mortalité augmentée: des taux élevés de BNP et d'Interleukine 6. L'absence de normalisation dans le temps du BNP est donc associée à un moins bon pronostic.

Dans l'étude *Australian-New Zealand Heart Failure* [61], les patients insuffisants cardiaques étaient randomisés entre un bêta-

bloquant et un placebo (en plus du traitement standard). Les résultats sur la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été examinés en fonction des taux initiaux de norepinéphrine et de BNP. En termes de mortalité, tous les patients (quel que soit leur taux de BNP) ont bénéficié du traitement bêta-bloquant. Par contre, les patients dont le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit étaient ceux avec un BNP initial élevé. La présence d'un BNP élevé a été validée comme ayant au moins la même valeur pronostique que le *heart failure survival score* [62].

Conclusion et implications pour la pratique

La classification du risque dans l'insuffisance cardiaque terminale permet d'évaluer à l'aide de différents paramètres l'indication à une transplantation cardiaque. En sus des paramètres cliniques et échographiques, la valeur de VO_2 max et le taux de BNP ont un rôle déterminant. Certains facteurs, comme la présence ou l'absence de bêtabloquants, influencent la valeur pronostique de ces paramètres. Ces examens doivent être faits après optimisation du traitement et répétés à intervalles réguliers. Par ailleurs, dans l'insuffisance cardiaque terminale, l'indication à une thérapie complémentaire au traitement médical doit être évaluée. Ainsi, en sus de la recherche de territoires pouvant bénéficier d'une revascularisation ou d'une insuffisance mitrale pouvant être corrigée, il faut se poser la question de l'indication à une resynchronisation ventriculaire, à un défibrillateur ou encore à un traitement de CPAP nocturne.

Références

- 1 Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report – 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950–70.
- 2 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
- 3 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303–10.
- 4 CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- 5 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. for the MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–07.

- 6 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
- 7 The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
- 8 Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Values of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–86.
- 9 Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660–7.
- 10 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
- 11 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. for the MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–07.
- 12 CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- 13 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohasci P, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
- 14 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 2000;341:709–17.
- 15 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- 16 Granger CB, McMurray J, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.
- 17 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
- 18 Grimm W, Alter P, Maisch B. Arrhythmia risk stratification with regard to prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with dilated cardiomyopathy Results of MACAS, DEFINITE and SCD-HeFT. *Herz* 2004;29:348–52.
- 19 McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfeld J, et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056–64.
- 20 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
- 21 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–71.
- 22 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
- 23 Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;21:1246–50.
- 24 Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845–53.
- 25 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and interventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80.
- 26 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53.
- 27 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. on behalf of the CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001;3:481–9.
- 28 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronisation therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
- 29 The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–83.
- 30 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
- 31 Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459–65.
- 32 Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–12.
- 33 Fonarow GC, Feliciano Z, Boyle NG, et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;85:981–5.
- 34 Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–8.
- 35 Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999;83:91–7D.
- 36 Grimm W, Alter P, Maisch B. Arrhythmia risk stratification with regard to prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with dilated cardiomyopathy Results of MACAS, DEFINITE and SCD-HeFT. *Herz* 2004;29:348–52.
- 37 Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115–23.
- 38 Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–7.

- 39 Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1186–95.
- 40 Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end stage cardiomyopathy by prolonged mechanical offloading. *Circulation* 1995;91:2717–20.
- 41 Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, et al. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg* 1996;62:675–82.
- 42 Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–43.
- 43 Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101–6.
- 44 Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822–6.
- 45 Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435–40.
- 46 Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61–6.
- 47 Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671–8.
- 48 Kaneko Y, Floras JS, Kengo DP, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233–41.
- 49 Thohan V. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:238–49.
- 50 De Groote P, Millaire A, Foucher-Hosseine C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948–54.
- 51 Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–8.
- 52 Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132–9.
- 53 Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1591–7.
- 54 Hansen A, Haass M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1049–55.
- 55 Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:672–6.
- 56 Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving β -adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1141–8.
- 57 Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1986;270:1702–7.
- 58 Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiu M. Prognostic usefulness of the six-minute walk test in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:987–93.
- 59 Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
- 60 Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587–93.
- 61 Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australian-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;99:786–92.
- 62 Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934–41.