# UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017 2017 TOU3 1538

# **THÈSE**

# POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

## Elisabeth ORLOFF

le 21 Avril 2017

# FACTEURS PRONOSTIQUES À LONG TERME ET PLACE DES COMORBIDITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGÉNIQUE

Directeur de thèse : Dr Clément DELMAS

### **JURY**

Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Monsieur le Professeur Meyer ELBAZ

Monsieur le Professeur Bertrand MARCHEIX

Monsieur le Docteur Clément DELMAS

Monsieur le Docteur Frédéric BOUISSET

Madame le Docteur Caroline BIENDEL-PICQUET

Président

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité





#### TABLEAU du PERSONNEL HU

### des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier au 1er septembre 2016

#### **Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Doyen Honoraire Professeur Honoraire associé Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire Professeur Honoraire

M. ROUGE Danie M. CHAP Hugues
M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard PUEL Pierre ESCHAPASSE Henri M. GEDEON André M. PASQUIE M. M. RIBAUT Louis M. ARLET Jacques M. RIBET André M. MONROZIES M. M. DALOUS Antoine M. DUPRE M. M. FABRE Jean M. DUCOS Jean M. DUCOS Jean
M. LACOMME Yves
M. COTONAT Jean
M. DAVID Jean-Frédéric
Mme DIDIER Jacqueline
Mme LARENG Marie-Blanche
M. BERNADET
M. DECNIER Claude M. REGNIER Claude M. COMBELLES M. REGIS Henri M. ARBUS Louis M. PUJOL Michel M. ROCHICCIOLI Pierre M. RUMEAU Jean-Louis M. BESOMBES Jean-Pa M. SUC Jean-Michel M. VALDIGUE Pierre M. BOUNHOURE Jear M. CARTON Michel Mme PUEL Jacqueline M. GOUZI Jean-Louis M. DUTAU Guy M. PASCAL J.P M. SALVADOR Michel M. BAYARD Francis M. LEOPHONTE Paul M. FABIÉ Michel M. BARTHE Philippe M. CABARROT Etienne M. DUFFAUT Michel M. ESCAT Jean M. ESCANDE Michel M. PRIS Jacques

M. CATHALA Bernard

Professeur Honoraire Professeur Honoraire

M. BAZEX Jacques M. VIRENQUE Christian M. CARLES Pierre M. BONAFÉ Jean-Louis M. VAYSSE Philippe M. ESQUERRE J.P. M. GUITARD Jacques M. LAZORTHES Franck M. ROQUE-LATRILLE Christian
M. CERENE Alain
M. FOURNIAL Gérard M. HOFF Jean M. REME Jean-Michel M. FAUVEL Jean-Marie M. FREXINOS Jacques M CARRIERE Jean-Paul M. MANSAT Michel M. BARRET André M. ROLLAND M. THOUVENOT Jean-Paul M. CAHUZAC Jean-Philippe M. DELSOL Georges M. ABBAL Michel M. DURAND Dominio M. DALY-SCHVEITZER Nicolas M. RAILHAC M. POURRAT Jacques M. QUERLEU Denis M. ARNE Jean-Louis M. ARNE Jean-Louis
M. ESCOURROU Jean
M. FOURTANIER Gilles M. LAGARRIGUE Jacques M. PESSEY Jean-Jacques M. CHAVOIN Jean-Pierre M. GERAUD Gilles M. PLANTE Pierre
M. MAGNAVAL Jean-Fr
M. MONROZIES Xavier M. MOSCOVICI Jacques Mme GENESTAL Michèle M. CHAMONTIN Bernard M. SALVAYRE Robert M. FRAYSSE Bernard M. BUGAT Roland M. PRADERE Bemard

## Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis Professeur CONTÉ Jean Professeur MURAT Professeur MANELFE Claude

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur Honoraire Professeur Honoraire

Professeur Honoraire Professeur Honoraire

Professeur Honoraire

Professeur LOUVET P. Professeur SARRAMON Jean-Pierre

Professeur CARATERO Claude

Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard

Professeur COSTAGLIOLA Michel Professeur ADER Jean-Louis Professeur LAZORTHES Yves Professeur LARENG Louis Professeur JOFFRE Francis

Professeur BONEU Bernard Professeur DABERNAT Henri Professeur BOCCALON Henri Professeur MAZIERES Bernard Professeur ARLET-SUAU Elisabeth Professeur SIMON Jacques Professeur FRAYSSE Bernard

Professeur ARBUS Louis

Professeur CHAMONTIN Remard Professeur SALVAYRE Bernard Professeur MAGNAVAL Jean-François Professeur ROQUES-LATRILLE Christian Professeur MOSCOVICI Jacques Professeur Jacques LAGARRIGUE

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

#### 37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

Classe Excepti	onnelle et 1ère classe	P.U P.H. 2ème dasse		
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro	
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique	
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie	
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addic	
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie	
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct	
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie	
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie	
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie	
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxilio-faciale et stomatolo	
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie	
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstětrique	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie	
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie	
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectiouses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques	
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie	
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOC Sear-Critistoprie	Neurocinargie	
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie			
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie			
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie			
	Pédiatrie			
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)				
M. OSWALD Eric M. PARIENTE Jérémie	Bactériologie-Virologie			
M. PARINAUD Jean	Neurologie Biol. Du Dévelop, et de la Reprod.			
M. PAUL Carle				
M. PAYOUX Pierre	Dermatologie			
	Biophysique			
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie			
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie			
M. RECHER Christian	Hématologie			
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie			
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie			
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile			
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie			
M. SANS Nicolas	Radiologie			
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire			
M. TELMON Norbert	Médecine Légale			
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie			
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale		
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale	
	A STATE OF THE STA			
		P.A Médecine générale		

#### **FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

#### 133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

# P.U. - P.H.

#### P.U. - P.H. 2ème classe

Doyen : E. SERRANO

Classe Exceptionnelle et 1ère classe					
M. ACAR Philippe	Pédiatrie				
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne				
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie				
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne				
M. ARNAL Jean-François	Physiologie				
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique				
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie				
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie				
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire				
M. BUSCAIL Louis	Hépato-Gastro-Entérologie				
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie				
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie				
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie				
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie				
M. COURBON Frédéric	Biophysique				
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie				
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire				
M. DELABESSE Eric	Hématologie				
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie				
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie				
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie				
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie				
M. GALINIER Michel	Cardiologie				
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire				
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie				
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologia. Eco. de la Santé el Prévention				
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique				
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie				
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie				
M. KAMAR Nassim	Néphrologie				
M. LARRUE Vincent	Neurologie				
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie				
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie				
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie				
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation				
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiéne				
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses				
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation				
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile				
M. RITZ Patrick	Nutrition				
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie				
M. ROLLAND Yves	Gériatrie				
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale				

M. SAILLER Laurent

M. ROUSSEAU Hervé (C.E)

M. SCHMITT Laurent (C.E)

M. SERRANO Elie (C.E)

Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)

Mme URO-COSTE Emmanuelle

M. VAYSSIERE Christophe

M. VELLAS Bruno (C.E)

M. SENARD Jean-Michel

M. SOULAT Jean-Marc M. SOULIE Michel (C.E)

M. SUC Bertrand

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale Pr STILLMUNKES André

Médecine Interne

Oto-rhino-laryngologie Médecine du Travail

Anatomie Pathologique

Gynécologie Obstétrique

Radiologie

Psychiatrie

Urologie Chirurgie Digestive

Pédiatrie

Gériatrie

Pharmacologie

Professeur Associé en O.R.L Pr WOISARD Virginie

#### FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN 37. aliées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

#### FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL 133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

MA	-	п		D	ш	
IVI		u	- (-		п	

M. APOIL Pol Andre Immunologie
Mme ARNAUD Catherine Epidémiologie
M. BIETH Eric Génétique
Mme BONGARD Vanina Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie Nutrition
Mme CASSAING Sophie Parasitologie

M. CAVAIGNAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas Immunologie
Mme COURBON Christine Pharmacologie
Mme DAMASE Christine Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle Physiologie
Mme DE MAS Véronique Hématologie

Mme DELMAS Catherine Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien Bactériologie Virologie Hygiène

M. DUPUI Philippe Physiologie
M. FAGUER Stanislas Néphrologie
Mme FILLAUX Judith Parasitologie
M. GANTET Pierre Biophysique
Mme GENNERO Isabelle Biochimie

Mme GENOUX Annelise Biochimie et biologie moléculaire

M. HAMDI Safouane Biochimie

Mme HITZEL Anne Biophysique
M. IRIART Xavier Parasitologie et mycologie

Mme JONCA Nathalie Biologie cellulaire

M. KIRZIN Sylvain Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse Pharmacologie
M. LAURENT Camille Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault Cardiologie

Nutrition

Biochimie

Bactériologie Virologie Hygiène

Bactériologie Virologie

M. MONTOYA Richard Physiologie
Mme MOREAU Marion Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L. Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte Immunologie

Mme RAYMOND Stéphanie
Mme SABOURDY Frédérique
Mme SAUNE Karine

Mme MONTASTIER Emilie

M. SILVA SIFONTES Stein Reanimation
M. SOLER Vincent Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André Biophysique
M. TREINER Emmanuel Immunologie

Mme TREMOLLIERES Florence Biologie du développement

Mme VAYSSE Charlotte Cancérologie

M.C.U. - P.H

 Mme ABRAVANEL Florence
 Bactériologie Virologie Hygiène

 Mme BASSET Céline
 Cytologie et histologie

 M. CAMBUS Jean-Pierre
 Hématologie

 Mme CANTERO Anne-Valérie
 Biochimie

 Mme CARFAGNA Luana
 Pédiatrie

 Mme CASSOL Emmanuelle
 Biophysique

 Mme CAUSSE Elizabeth
 Biochimie

M. CHAPUT Benoit Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas Génétique

Mara CLANE Benoits

Destribute de la Viscola de la Viscola

Mme CLAVE Danielle Bactériologie Virologie
M, CLAVEL Cyril Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia Cytologie

Mme COLOMBAT Magali Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill Hématologie

M. DE BONNECAZE Guillaume Anatomie

M. DEDOUIT Fabrice Médecine Légale

M. DELPLA Pierre-André Médecine Légale

M. DESPAS Fabien Pharmacologie

M. EDOUARD Thomas Pédiatrie

Mme ESQUIROL Yolande Médecine du travail

Mme EVRARD Solëne Histologie, embryologie et cytologie

Mme GALINIER Anne Nutrition
Mme GARDETTE Virginie Epidémiologie
M. GASQ David Physiologie

Mme GRARE Marion Bactériologie Virologie Hygiëne

Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline Anatomie Pathologique

Mme GUYONNET Sophie Nutrition

M. HERIN Fabrice Médecine et santé au travail

Mme INGUENEAU Cécile Biochimie

M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger Biologie du dével, et de la reproduction
M. LEPAGE Benoît Biostatistiques et Informatique médicale

Mme MAUPAS Françoise Blochimie

M. MIEUSSET Roger Blologie du dével, et de la reproduction

Mme NASR Nathalie Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte Nutrition

Mme PRADDAUDE Françoise Physiologie
M. RIMAILHO Jacques Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel Anatomie - Chirurgie orthopédique

Mme SOMMET Agnès Pharmacologie
Mme VALLET Marion Physiologie
M. VERGEZ François Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

#### M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

#### M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel Médecine Générale
M. BISMUTH Serge Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte Médecine Générale

#### Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves Dr CHICOULAA Bruno Dr IRI-DELAHAYE Motoko Dr FREYENS Anne Dr BOYER Pierre Dr ANE Serge Dr BIREBENT Jordan

NOVEMBRE 2016

# **REMERCIEMENTS**

### **Monsieur le Professeur Michel GALINIER**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Cardiologie et maladies vasculaires

Je vous remercie de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail.

Je n'aurais pas eu l'occasion de travailler dans votre unité d'insuffisance cardiaque au cours

de mon internat. Votre dynamisme et votre énergie sont pour moi un exemple.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

## **Monsieur le Professeur Meyer ELBAZ**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Cardiologie et maladies vasculaires

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail portant sur les chocs

cardiogéniques, thématique qui vous tiens à cœur.

Le semestre passé dans votre service a été pour moi des plus formateur. Veuillez trouver ici

l'expression de toute ma gratitude, et de mes sincères remerciements. Merci également de

m'avoir proposé votre aide récemment lorsque j'en avais besoin...

6

**Monsieur le Professeur Bertrand MARCHEIX** 

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie cardiaque et vasculaire

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce Jury. Le semestre passé dans votre service a

été pour moi très enrichissant et m'a permis d'acquérir des compétences en dehors de ma

spécialité future. Merci également d'avoir pris le temps de nous écouter en fin de stage.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère estime et de toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Caroline BIENDEL-PICQUET

Praticienne Hospitalière

Réanimation et Cardiologie et maladies vasculaires

Je te remercie d'être présente pour juger ce travail. J'ai eu un grand intérêt à bénéficier de

ton enseignement toujours enrichissant. Ton calme et ta patience sont pour moi des

exemples. Trouve au travers de ces quelques lignes et de ce travail l'expression de ma sincère

reconnaissance et de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Frédéric BOUISSET

**Praticien Hospitalier** 

Cardiologie et maladies vasculaires

7

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, mais aussi pour toute l'aide et remarques que tu as pu m'apporter au long de ce travail. Je te remercie aussi pour les connaissances que tu as pu me transmettre au cours de ces années. Ta patience et ta bienveillance sont pour moi des exemples. Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

### Monsieur le Docteur Clément DELMAS

Praticien Hospitalier

Réanimation et Cardiologie et maladies vasculaires

Je te remercie de m'avoir encadrée lors de ce travail reposant sur un sujet qui te touche. J'ai pris plaisir à travailler avec toi ce semestre aux soins intensifs puis tout au long de cette thèse. Je te suis reconnaissante pour ton aide, ton soutien et les précieux conseils que tu m'as prodigués. Merci d'avoir pu prendre le temps même récemment. Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de ma grande estime et de mon amitié.

<u>Aux équipes</u> du CHIVA, d'HTA, de la 13, des Soins intensifs, de l'hospit de jour, de l'écho (toujours un plaisir de venir au labo), de la CCV et de la 63.

## Aux chefs

Elodie la première, ta rigueur m'a beaucoup appris; Florence, merci pour ta bonne humeur et ta patience; Mr Chamontin et Mr Amar pour leurs enseignements; Paul Louis, toujours le sourire aussi pendant les parties de GOT... Il faut vraiment s'en refaire une; Joffrey et ses petites blagues du matin au point, tu reprendras bien des glaçons ?; Paupau, l'initiatrice de la cardio-cool; Gotgot', le banc des vieilles me manque; Olivier, merci d'avoir redressé l'avion, je te dois une fière chandelle...; ChriChri, à quand la balade à poney; Pouch'Pouch', j'adore échanger nos initiatives écolos; Florent; Lucie et Gurbuz; Nathalie (et Head); Benjamin, on lâche rien; Anne; Alex; Pierre, promis la prochaine je t'attend pour le gouter au relais H; Phillipe, « c'est ça le rock ».

#### À mes cointernes

Mathieu et Astrid, suite à la vaseline sur les essuis glaces, le lovenoc et lasilic n'auront jamais été autant prescrits; Adrien et Benoit, après ce semestre aux soins intensifs et ce doux surnom de Black Pussy; Fred, rrrrrr Maou; Guigui tu as ma voie pour les 3 prochaines... sois fort; Eve, toujours le mot pour rire et sourire; Paul, le plus débordé d'entre nous; Quentin, un « canard » exemplaire; Thomas C pour la Création du COIT; Carole, soutenir le même jour c'est cool mais faire le pot de thèse ensemble c'est encore mieux surtout après ces petites péripéties...; Marine, une bonne dose de féminité au bloc d'hémo; Steph et Loïc, je vous défie pour une session à Leucate l'été prochain ?; Alain Delon et Sa grande gueule; l'atrium de Franck et

Valoche, le couple de l'année; Clément; Kevin; Jérémy; Virj; Slimou; Charbobo; les jeunes; et tous les autres...

## À ma promo cool

Parce que « 2013, c'était une bien mauvaise EXCELLENTE année pour la cardiologie Toulousaine » (l'ordre d'apparition ne correspond pas à un classement bien sûr ^^) Soso on a le même stress ça me rassure; Clémentina pompa quel plaisir de se serrer les coudes autour d'un petit verre; Cazalboute, toujours le style; Fatou, tellement de choses partagées mais j'ai quand même une petite pensée émue pour cette première soirée autour d'une bière à l'internat (« la P.T.D.V. quoi ? ») bref, là où tout a commencé; Moinito, merci pour le stock de photo à toutes épreuves (j'aurais quand même droit à mes louboutins ?) pour le bidet, pour ton humour si délicat et un peu pour ton aide; Roro, merci pour ton soutien et ton humour si fin... « mais vous l'avez déchiré ? Euh non ? » tu le fais tellement bien...

Tant de souvenirs partagés, sans vous ces 4 années n'auraient pas du tout été aussi mémorables... Merci ma promo cool / lutte finale!

Une adoptée de la promo cool, Stephichon, je ne t'oublie pas, c'est toujours un plaisir de partager des moments avec toi.

### Aux ami(e)s toulousain(e)s,

Manon et Gabi, toujours un plaisir de se retrouver, et aussi la famille Plat; Jean, je voulais justement t'annoncer quelque chose...; Anaëlle et Maurin, j'espère qu'on pourra venir dans votre nouveau chez vous ?; Clément et Julie, prochaine soirée dégust de vin à Paris ?; Prisca et Guillaume, merci de votre accueil à chaque fois que nous venons prendre l'air; Olivia et Max, désolée de ne pas être présente à votre D-day...; Kevin.

## Au cahier bleu,

Nous voilà bien grandes mais toujours en contact, merci pour votre venue « surprise » en novembre, Lisou, Yayou, Zazou, Marlainou et Cracotte et leurs +1 évidemment Romain, Romu, Quentin, Victor et Ambroise et le +1 dont onne connait pasen corelenom.

## Aux ami(e)s de CF,

Didi et Béné, love you girls; Anne et JB, l'année prochaine, session de kite/wind au sunset comme promis; Marion, ma scarlett, « dis à Jillyjim que son papa ne rentrera pas pour Noel.... »; Alizée, à bordeaux rosé et aux autres soirées arrosées.

Aux bronzés, nos 2 rendez-vous annuels sont tellement importants pour moi!

Nono (sans qui je n'aurai peut-être pas choisi Toulouse, heureusement qu'on s'est croisé la veille des choix) et Ju, vous n'êtes pas là aujourd'hui mais je vous retrouve très bientôt à l'autre bout du monde; Nane et Lucas et votre nid douillet à Paris, Amélie et Charles, désolée de ne pas être présente à votre mariage (la même pour Soon et Alexis); Manon et Thomas (et le petit Font Romeu); Bringer; Mélina; Anna, notre mère à tous; et Morgane.

Aux « Halshtag » 5 girls in Madrid/Lisbon, entre Foxy et Quartier latin,

Nos soirées entre meufs sont de vraies bouffées d'oxygène: Viovio, un bon grain de folie à nous 2... (quand est ce qu'on remange des paillettes ?); Fanny, toujours les bonnes idées, le premier volet c'était grâce à toi et j'espère qu'il y en aura plein d'autres !!!; Macha, ma blonde, « Oh la belle FAÏENCE », tellement heureuse d'avoir pu continuer à vivre notre amitié à Toulouse, 10 ans qu'on se connait et j'espère que ce n'est que le début; Camille mon petit gusgus, voisines à Pam'pam' puis à l'internat, c'était vraiment une chance même si j'attends toujours ta vengeance...

À Marine et Bernard, votre bienveillance à mon égard me touche beaucoup.

À Papy et Nina, vous n'avez cessé de me soutenir alors que je « rongeais le granit de la science », Papeu toujours un bouquin ou article à me faire découvrir, même si vous n'êtes pas le jour J vous l'aurez lue avant tout le monde.

À mes « petits » frères, vous me manquez, vivement la prochaine semaine de vacances.

À mes parents, vous avez toujours été présents pour moi, à l'écoute, un vrai soutien! Même quand je râlais et que je passais un peu (bon d'accord beaucoup) mes nerfs sur vous. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est vraiment grâce à vous. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

À Benoit, mon « keum », merci de m'avoir soutenu et aidée au cours de ces années, et surtout lorsque je trouvais ça « chhhhhhiant ». J'ai passé des moments extraordinaires à tes côtés et le mieux c'est qu'il nous reste toute la vie pour en avoir des tas d'autres... Merci de m'avoir dit oui, « nous étions tous les 2 destinés » ... cœur cœur cœur...

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	15
RÉSUMÉ	16
INTRODUCTION	18
MATÉRIEL ET MÉTHODE	20
RÉSULTATS	24
DISCUSSION	27
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35
TABLEAUX	43
FIGURES	47
ANNEXES	54
PREDICTIVE FACTORS OF LONG-TERM MORTALITY AND PLACE OF	
COMORBIDITIES IN CARDIOGENIC SHOCK	56

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACA = assistance circulatoire aigue

CC = choc cardiogénique

ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle

EER = épuration extra rénale

LT = long terme

SCA = syndrome coronarien aigu

# RÉS<u>UMÉ</u>

- (a) Contexte Le traitement du choc cardiogénique (CC) demeure imparfait avec un taux de mortalité initial élevé quel qu'en soit l'étiologie, et ce malgré les progrès médicaux récents concernant de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses et d'assistance circulatoire. À ce jour, les facteurs prédictifs de mortalité à long terme (LT) du CC sont peu décrits dans la littérature.
- (b) But Connaître les facteurs prédictifs à LT du CC toutes causes confondues.
- (c) Méthodes Nous avons inclus rétrospectivement 275 patients en CC admis dans notre centre entre janvier 2013 et décembre 2014. La mortalité a été recueillie par appel téléphonique en décembre 2016. Le modèle de risque proportionnel de Cox a été utilisé pour déterminer les variables indépendamment corrélées à la mortalité à LT.
- (d) Résultats Les patients étaient majoritairement des hommes (76%) âgés de 64 ans (±15,5), porteurs d'une cardiopathie (63%) principalement ischémique (42%). Les principales causes étaient le syndrome coronaire aigue (35%), la décompensation d'insuffisance cardiaque (34%), l'arrêt cardiaque (21%) et l'arythmie ventriculaire (16%) ou supraventriculaire (10%). En décembre 2016, 62,5% des patients étaient décédés. Après une analyse multivariée, la prescription préalable de bêtabloqueurs (RR 0,61 [IC95% 0,41 0,89] p=0,01) et la réalisation initiale d'une exploration angiocoronarographique (RR 0,57 [IC95% 0,38 0,86] p=0,007) étaient des facteurs protecteurs associés à la survie à LT. L'âge (RR 1,02 par an [IC95% 1,01 1,04] p<0,001), le nombre d'amines utilisées (RR 1,45 pour une de plus [IC95% 1,20 1,75] p<0,001) et l'épuration extra-rénale (RR 1,66 [IC95% 1,09 2,55] p=0,02) étaient associés à une surmortalité à LT.
- (e) Conclusion La mortalité du CC demeure importante concernant plus de la moitié des patients à LT. L'utilisation préalable de bêtabloqueurs et la réalisation initiale d'une

coronarographie sont associées à une meilleure survie alors que l'âge, l'insuffisance rénale et l'utilisation d'amines semblent aggraver le pronostic.

## INTRODUCTION

Le choc cardiogénique (CC) est défini comme un état d'hypo-perfusion d'organes dû à une dysfonction ventriculaire gauche sévère évoluant rapidement vers une défaillance multi viscérale et le décès sans thérapeutique adaptée (1). L'infarctus du myocarde représente la majeure partie des causes de CC (2), mais la prévalence de CC parmi les syndromes coronaires aigus (SCA) tend à diminuer de 1995 (6,9%) à 2005 (5,7%) (3). Les autres causes sont les décompensations d'insuffisance cardiaque, les arythmies, les valvulopathies aigues, les arrêts cardiaques, les myocardites mais également toutes les autres causes de dysfonction ventriculaire...

La publication de l'essai clinique SHOCK a permis un changement radical dans la prise en charge des patients en CC compliquant un SCA en démontrant clairement un bénéfice à la revascularisation myocardique précoce par angioplastie coronaire par rapport à une prise en charge médicale seule (4–8). Grâce à l'avènement de l'angioplastie et les progrès en réanimation, la mortalité associée au CC a diminué de manière significative jusqu'à 30-40% à 30 jours dans les séries les plus récentes (9,10).

La mortalité est dépendante du profil clinique du patient, ainsi certains facteurs sont associés à une surmortalité à 30 jours et un an comme l'âge, les dysfonctions d'organes, l'hyperlactatémie etc... (11–13).

À ce jour, il n'existe pas de recommandations internationales formalisées concernant la prise en charge du CC en soins intensifs. Seuls des consensus d'experts sont disponibles bien qu'imprécis et de bas niveau de preuve (6,14–16). Les raisons possibles sont la rareté de cette pathologie mais également sa large diversité, tant sur les causes que les possibilités thérapeutiques. Les recommandations récentes de la société européenne de cardiologie portant sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aigue incluent une partie sur le CC (5) mais restent vagues quant à la prise en charge du CC réfractaire et les possibilités

d'assistances circulatoires aigues (ACA). Au cours des dix dernières années, les ACA ont pris une place grandissante dans la gestion de l'insuffisance cardiaque avancée (17) mais les études peinent à prouver leur efficacité. Ainsi malgré ces avancées, le pronostic du CC reste mauvais.

Avec ces nouvelles approches techniques, il apparait légitime d'analyser des données contemporaines des patients présentant un CC toutes causes confondues afin de rechercher des facteurs prédictifs de mortalité au long terme (LT) qui restent rares dans la littérature. Ceux-ci pourraient aider les cliniciens à stratifier le risque et sélectionner les patients éligibles à une prise en charge invasive.

Le but de notre étude était d'évaluer les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques des patients en CC ainsi que leur prise en charge afin de déterminer des facteurs prédictifs de mortalité à LT.

# **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

Nous avons réalisé une étude mono centrique observationnelle incluant rétrospectivement des patients en CC présents dans les services de soins intensifs cardiologiques ou de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse Rangueil de janvier 2013 à décembre 2014.

# CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les patients inclus dans l'étude étaient ceux pour qui le diagnostic de CC était retenu par le codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Les patients étaient exclus lorsque une autre étiologie de choc était retrouvée ou que le patient ne présentait pas les critères de CC selon l'étude SHOCK (7) définis par l'association : 1) hypotension artérielle persistante avec une Pression Artérielle Systolique (PAS) < 90 mmHg ou une diminution de plus de 30 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou la nécessité d'amines pour le maintien d'une PAS > 90 mmHg ; 2) signes d'hypo perfusion systémique (confusion, froideur cutanée, marbures, oligurie avec diurèse < 0,5 mL/kg/h ou < 30 mL/h) et un débit cardiaque mesuré inférieur à 1,8 L/min/m² ou 2,2L/min ; et 3) signes cliniques ou radiographiques de surcharge pulmonaire suggérant une élévation des pressions de remplissage. Lorsque le patient était hospitalisé plus d'une fois au cours de cette période pour CC, nous n'avons retenu que la première hospitalisation et les autres étaient exclues (ce qui représente 4 patients).

# CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause confondue à LT en fin de suivi (décembre 2016), nous avons également rapporté les données de mortalité à 30 jours et un an.

# RECCUEIL DE DONNÉES

L'histoire clinique du patient était reprise afin de recueillir des données démographiques (âge, sexe), l'histoire médicale et le traitement antérieur. Les patients étaient considérés comme hypertendus, diabétiques ou dyslipidémiques lorsque le diagnostic avait été précédemment posé et/ou lorsqu'ils suivaient un traitement pharmacologique. Nous avons retenu jusqu'à 3 facteurs déclenchants concomitants à l'épisode de CC parmi les suivants : SCA, décompensation d'insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, arythmie supra ventriculaire, iatrogénie, infectieux, bradycardie, valvulopathie aigue, ou autres (regroupant les facteurs déclenchants toxique, myocardite, embolie pulmonaire, post cardiotomie, non observance thérapeutique ou des règles hygiéno-diététiques, et tamponnade). Toutes les données cliniques, biochimiques et échographiques au jour du diagnostic de CC ont été recueillies dans le dossier médical informatisé et dans le réseau centralisé. À noter que notre laboratoire a modifié les techniques de dosage pour la troponine T (désormais US) et BNP (désormais Nt pro BNP) en octobre 2013.

La nécessité de thérapeutiques avancées au cours de l'hospitalisation a également été recueillie comprenant : thérapeutiques médicamenteuses que ce soit une utilisation ponctuelle ou continue (diurétiques, amines) ; le nombre de catécholamines utilisées (dobutamine, noradrénaline et adrénaline) ; la ventilation non invasive ou mécanique ; l'épuration extra-rénale (EER) (hémodialyse intermittente ou hémodiafiltration continue veino-veineuse) ; une ACA (ballon de contre pulsion intra aortique, membrane d'oxygénation extra corporelle (ECMO) ou IMPELLA® quel qu'en soit son type (2.5 ou 5.0)) ; ainsi que les projets thérapeutiques envisagés (inscription sur liste de greffe cardiaque en super-urgence, assistance mono ventriculaire gauche et transplantation cardiaque).

Tous les patients vivants à la fin de l'hospitalisation ont été contactés en décembre 2016 par téléphone (ou leurs familles, ou leurs référents médicaux le cas échéant) afin de collecter les données de survie à LT.

En l'absence de réponse, ils étaient considérés comme perdus de vue. L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

Le comité d'éthique du CHU de Toulouse a approuvé notre étude, conformément aux recommandations éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

## ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel de statistique STATA 14.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Les variables continues ont été résumées à la moyenne et dérivations standards pour celles avec une distribution normale, et à la médiane et intervalles interquartiles en l'absence de distribution normale. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de proportion (nombre et %). Dans l'analyse univariée, les variables qualitatives ont été comparées par test Chi² (ou au test de Fischer si besoin). Le test de Student a été utilisé pour comparer les données quantitatives distribuées selon une loi normale à des variables qualitatives. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les gammes de variables continues non normalement réparties à des variables qualitatives. Une valeur p <0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

La survie cumulée globale des patients a été déterminée selon la méthode de Kaplan-Meier et comparée à l'aide du test Log-rank. Des modèles uni et multivarié de régression de Cox ont été utilisé pour rechercher des associations entre des variables et la mortalité jusqu'en fin de suivi soit décembre 2016 et pour déterminer un risque relatif (RR) pour la mortalité et

l'intervalle de confiance à 95% (IC95%). Lorsque l'hypothèse log-rank n'a pas été pleinement vérifiée, les variables continues ont été transformées en données qualitatives. Toutes les variables associées à une valeur p <0,20 en analyse univariée ont été introduites dans un modèle Cox multivarié. La statistique C a été calculé pour évaluer la qualité de l'ajustement du modèle multivarié.

# **RÉSULTATS**

# CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Le diagramme de flux de l'étude est présenté en Figure 1.

Les caractéristiques des 275 patients inclus dans l'étude sont résumées dans le *Tableau 1*. Il s'agissait essentiellement d'hommes (n=200 ; 72,7%) d'âge moyen (64 ± 15,5 ans) avec des facteurs de risques cardiovasculaires dans plus d'un tiers des cas avec tabagisme (n=123 ; 47.1%), hypertension artérielle (n=116 ; 44.4%), dyslipidémie (n=105 ; 40,7%) et diabète (n=82 ; 31.5%).

La majorité des patients présentaient une cardiopathie connue (n=174 ; 63,5%) en particulier d'origine ischémique (n=116 ; 42,3%). Un traitement antérieur par bêtabloquants (n=109 ; 47%) ou aspirine (n=99 ; 42,7%) était fréquemment retrouvé. Les facteurs déclenchants les plus fréquents étaient le SCA (n=97 ; 35,3%), la décompensation d'insuffisance cardiaque (n=94 ; 34,2%), le syndrome post arrêt cardiaque (n=57 ; 20,7%) et l'arythmie ventriculaire (n=43 ; 15,6%) et supraventriculaire (n=28 ; 10,2%).

Les données cliniques, biologiques et échographiques à l'admission sont décrites dans le *Tableau 2*.

Les données concernant la prise en charge des patients sont décrites dans le *Tableau 3*. Comme supposé, 84% des patients (n=231) ont été placés sous amines, avec une préférence pour la dobutamine (n=163 ; 59,3%). 117 patients (42,6%) ont bénéficié d'une ACA et en particulier d'une ECMO (n=90 ; 32,7%). La ventilation mécanique était fréquente (n=157 ; 57,1%) de même que le recours à une EER (n=72 ; 26,1%).

## **PRONOSTIC**

La mortalité à 30 jours après le diagnostic de CC était de 49,4%. 24 patients (8,7%) ont été inscrits sur liste de transplantation cardiaque en super urgence, 11 patients (4%) ont pu être transplantés et 9 patients (3,3%) ont bénéficié d'une assistance monoventriculaire gauche. La mortalité à un an était de 60,4%.

Le suivi total médian était de 31 jours (intervalle interquartile 5 – 885 jours). Le suivi le plus long était de 1446 jours. À la fin du suivi, la mortalité toute cause était de 62,5%. La courbe de survie à LT de Kaplan Meier est présentée en *Figure 2*.

# FACTEURS PRONOSTIQUE DE MORTALITÉ

À 30 jours, les facteurs indépendants de mortalité étaient l'âge, le rétrécissement aortique serré, le nombre d'amines, et l'EER; tandis que le facteur indépendant de survie était la décompensation d'insuffisance cardiaque comme élément déclencheur de CC (*Annexe*, *Tableau* 1).

À 1 an, les facteurs indépendants de mortalité étaient l'âge, le nombre d'amines, et l'EER; tandis que les facteurs indépendants de survie étaient la prescription antérieure de bêtabloqueurs et la réalisation initiale d'une exploration angiocoronarographique (*Annexe*, *Tableau 2*).

L'analyse univariée à LT retenait l'âge (RR pour chaque année supplémentaire 1,01 [IC 95% 1,00-1,02] p=0,02), le diabète (RR 1.46 [IC 95% 1.06-2.03] p=0,02), le rétrécissement aortique serré (RR 1,71 [IC95% 1,04-2,83] p=0,03), la glycémie > 12 mmol/L (RR 1,37 [IC95% 1,01-1,86] p=0,04), le lactate artériel > 10 mmol/L (RR 1,69 [IC95% 1,21-2,34] p=0,002), le nombre d'amines (RR 1,36 pour une de plus [IC95% 1,17-1,58] p<0,001), et le recours à l'EER

(RR à 1,82 [IC95% 1,32 – 2,51] p<0,001) comme facteurs significativement associés à la mortalité à LT.

D'un autre côté, l'arythmie supraventriculaire comme cause de CC (RR 0,40 [IC95% 0,21 - 0,76] p=0,005), et la réalisation d'une exploration angiocoronarographique au cours de la prise en charge initiale (RR 0,71 [IC95% 0,52 – 0,96] p=0,03) étaient significativement associés à un effet protecteur.

Les variables pour lesquelles la valeur de p s'avérait inférieure à 0,2 en analyse univariée (comprenant le sexe masculin, l'hypertension artérielle, l'utilisation préalable de bêtabloqueurs ou d'anti vitamine K, CRP > 100 mg/L et la ventilation non invasive ainsi que celles suscitées) ont été inclus dans l'analyse multivariée selon le modèle de risque de Cox. L'analyse multivariée par modèle de Cox retenait comme facteurs indépendants prédicteurs de mortalité à LT l'âge (RR 1,02 pour chaque année supplémentaire [IC95% 1,01 – 1,04] p<0,001), le nombre d'amines (RR 1,45 pour une de plus [IC95% 1,20 – 1,75] p<0,001) ainsi que l'EER (RR 1,66 [IC95% 1,09 – 2,55] p=0,02). Un traitement antérieur par bêtabloqueurs (RR 0,61 [IC95% 0,41 – 0,89] p=0,01), et la réalisation d'une exploration angiocoronarographique pendant la prise en charge initiale (RR 0,57 [IC95% 0,38 – 0,86] p=0,007) étaient associés à un effet protecteur. Ces résultats sont présentés dans le *Tableau* 4.

Les *Figures 3 à 7* représentent la survie au LT selon l'âge, la prescription antérieure de bêtabloqueur, la réalisation initiale d'une exploration angiocoronarographique, le nombre d'amines et l'EER.

La performance de discrimination de notre modèle était bonne avec une aire sous la courbe à 0.79 [IC95% 0.77 - 0.81] p=0.03.

# **DISCUSSION**

Au travers de cette étude, nous présentons l'expérience de notre centre universitaire avec une série monocentrique conséquente de CC. Ces patients sont cardiopathes connus puisqu'une grande majorité présentait une cardiopathie sous-jacente et des facteurs de risque cardiovasculaires. Les principaux facteurs déclenchants étaient le SCA, la décompensation d'insuffisance cardiaque et l'arrêt cardiaque. L'âge, l'utilisation croissante d'amines et l'EER étaient des facteurs prédictifs de mortalité en fin de suivi, tandis que la prescription préalable de bêtabloqueurs et la réalisation initiale d'une exploration angiocoronarographique au cours de la prise en charge du CC s'avéraient être des facteurs protecteurs à LT.

La mortalité du CC reste importante malgré l'amélioration de la prise en charge ces dix dernières années puisque de 49,4% à 30 jours ; 60,4% à 1 an et 62,5% à LT comme précédemment décrit dans la littérature (3). Au-delà de la première année, le taux de mortalité annuel de notre population était de 2%, comparable aux études préexistantes (18,19).

L'âge était un des facteurs de mortalité à LT dans notre population, et bien connu dans la littérature (11,20–22). Chaque jour en pratique clinique, l'âge avancé est un critère d'exclusion pour des thérapeutiques avancées comme des soins prolongés, la transplantation cardiaque ou les ACA. Cependant, tout comme le montre nos résultats, bien qu'un âge plus avancé augmente la mortalité à LT, il ne doit pas être considéré sans prendre en compte le patient dans sa globalité. Ainsi, en plus de l'âge, l'histoire médicale du patient et les données à l'admission doivent être inclus dans la prise de décision. Certaines études ont montré que la revascularisation myocardique précoce d'un CC compliquant un SCA diminuait la mortalité par rapport au traitement médical seul même chez les personnes âgées (8,23). C'est pourquoi, il

est recommandé d'envisager une angioplastie coronaire pour tous patients présentant un SCA compliqué de CC avec un niveau élevé de recommandation (I-B) quel que soit l'âge (4).

De façon intéressante dans notre travail, la prescription antérieure de bêtabloqueurs au CC était associée à un effet protecteur de survie à LT après analyse multivariée. Ces traitements sont recommandés pour les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche symptomatique car associés à une diminution de la morbimortalité (24–27). Au cours d'une décompensation cardiaque, la prescription antérieure de bêtabloqueurs avait déjà démontré une mortalité intra-hospitalière moindre (28,29). Dorénavant, il est recommandé de ne pas les arrêter du fait d'une augmentation de la mortalité (30–33). Cependant, ces données n'ont pas été spécifiquement démontré dans le CC. L'effet protecteur des bêtabloqueurs pourrait s'expliquer par différentes façons ; d'une part le bénéfice clinique à LT de cette prescription est bien établi pour les patients porteurs d'une cardiopathie connue ; d'autre part, les mécanismes d'action de ce traitement pourraient « pré-conditionner » le patient à l'agression myocardique aigue mais également à la chute du débit de perfusion d'organe à l'origine de la défaillance multi viscérale du CC.

Dans notre recueil, nous avons trouvé une association entre diabète et surmortalité à LT uniquement lors de l'analyse univariée, en accord avec certaines études retenant le diabète comme facteur prédictif de mortalité à LT dans le CC compliquant un SCA (34,35). Il est possible que cette association ne soit pas valable pour toutes les causes de CC ou que notre effectif soit insuffisant pour retrouver cette association en analyse multivariée.

De plus, cette étude montre que l'élévation de la glycémie, indépendamment de la présence d'un diabète sous-jacent, était associée à la mortalité à LT en analyse univariée. Cette théorie a été récemment décrite dans le CC (36) où le bas débit cardiaque et l'hypotension artérielle

causent une hyperglycémie induite par la réponse au stress généré par une élévation des concentrations de catécholamine et de cortisol, ainsi qu'une augmentation du lactate par diminution de la perfusion tissulaire (37). Ainsi, nous avons retrouvé que l'élévation du lactate artériel, reflet de l'hypoperfusion systémique, était associée en univarié à un mauvais pronostic, ce qui est en accord avec les données de la littérature (38).

En ce qui concerne les facteurs déclencheurs du CC, l'arrêt cardiaque et la décompensation d'insuffisance cardiaque s'avéraient être des causes plus importantes, tandis que le SCA s'avérait moins fréquent qu'attendu. Cette répartition a été décrite précédemment dans la littérature (9), et peut-être en lien avec une amélioration de la prise en charge du syndrome coronaire. D'autre part, nous avons choisi plusieurs causes possibles pour chaque patient (jusqu'à 3) du fait de la difficulté dans certains cas à déduire à postériori le facteur causal majeur alors qu'ils pouvaient parfois être plusieurs au même plan, ce qui peut cependant induire un facteur confondant dans l'analyse. Par ailleurs, on remarque que la tachycardie supraventriculaire comme facteur déclencheur s'avérait être un facteur protecteur à LT en analyse univariée. Ceci s'explique probablement par une prise en charge médicale possiblement simple et efficace rendant ce CC rapidement réversible (cardioversion électrique ou médicamenteuse et dans certains cas le recours à l'ablation par radiofréquence) même si cette différence n'était plus retrouvée en multivariée.

Le Nt pro BNP est communément élevé à l'admission en soins intensifs, et l'importance de son élévation est directement corrélée à la sévérité de la pathologie sous-jacente en faisant un bon facteur prédictif indépendant de mortalité (39). Malheureusement, notre laboratoire ayant modifié les techniques de dosage des biomarqueurs cardiaques comprenant la troponine T (passée à troponine US) et le BNP (passée à Nt pro BNP) au cours de la période

d'inclusion, leurs dosages ne peuvent être interprétés dans notre travail par manque d'effectif.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche n'était pas associée à la mortalité dans notre série, ce qui peut s'expliquer par la physiopathologie du CC associant dysfonction ventriculaire gauche systolique et diastolique à une inflammation systémique avec une vasodilatation inappropriée (40). Ainsi, dans l'étude SHOCK, environ 25% des patients inclus avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 40% même si dans cette étude une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 28% à l'admission était associé à un mauvais pronostic à 30 jours et un an (41).

De façon décevante, en analyse uni ou multivariée, la revascularisation myocardique par angioplastie n'était pas associée à une amélioration de la survie à LT dans notre étude. Ce résultat est probablement lié à la faible proportion de SCA (un tiers) dans notre population de CC. Ainsi, la revascularisation myocardique ne peut pas être bénéfique pour toute cause de CC. Cependant, l'exploration angiocoronarographique à simple visée diagnostique était quant à elle, un facteur protecteur de mortalité à LT ce qui met en valeur l'importance d'une prise en charge invasive même pour les patients âgés (42).

Notre étude ne retrouvait pas de différence significative sur la mortalité à LT des patients nécessitant ou non une ventilation mécanique. Pourtant, il s'agit d'un facteur pronostic bien connu de mortalité à 30 jours (35,43). D'un autre côté, la ventilation non invasive tendait à être protectrice pour la mortalité en fin de suivi en analyse univariée uniquement. Les données cliniques montrent qu'un niveau modéré de pression positive présente un intérêt dans le CC

et pourrait apporter des effets hémodynamiques bénéfiques dans la dysfonction ventriculaire gauche responsable d'une élévation des pressions de remplissage (44).

Dans notre recueil, un des facteurs prédictifs de mortalité majeur était le recours à une technique d'EER qu'elle soit chronique (hémodialyse intermittente) ou aigue (hémodiafiltration continue veino-veineuse). L'insuffisance rénale chronique apparait comme une comorbidité lourde ce d'autant que les patients dialysés chroniques développent fréquemment des complications cardiovasculaires à l'origine d'une morbimortalité importante (45). 2% des patients dialysés chroniques seraient admis en soins intensifs chaque année (46), et des études précédentes ont montré que cette population avait une mortalité à LT plus importante (47), ce que nous confirmons dans notre travail. Par ailleurs, la nécessité d'EER au cours d'un CC compliquant un SCA est également connue pour être un facteur prédictif de mortalité au LT avec une multiplication par 16 du risque de dialyse chronique au cours des 5 années de suivi (48). Les mécanismes pouvant expliquer ces résultats restent mal compris mais entrent dans le cadre du syndrome cardio rénal de type 1, causé par de nombreux facteurs comprenant le bas débit cardiaque, la congestion veineuse, l'activation neuro hormonale et du système rénine angiotensine aldostérone, et la libération de substances vasoactives (comme l'endothéline) ; tous trois aboutissant à une diminution du débit de perfusion rénal voire à l'ischémie rénale (49).

Enfin, notre étude a montré que l'augmentation du nombre d'amines était associée de façon indépendante à la mortalité à LT. En pratique courante, les catécholamines sont utilisées pour la stabilisation des patients en CC en majorant la pression artérielle et donc la post-charge ventriculaire gauche (avec les vasopresseurs comme la noradrénaline) et en augmentant le débit cardiaque (avec les inotropes comme la dobutamine). La combinaison de ces 2

thérapeutiques apparait être une stratégie fiable et sûre (50). L'adrénaline peut être utilisée mais elle semble associée à une surmortalité indépendamment de l'arrêt cardiaque et la fait proposer en seconde intention uniquement (51). Sur le plan physiopathologique, les amines ne permettent pas une stabilisation prolongée des patients en CC réfractaire, car elles augmentent la consommation myocardique en oxygène, la fréquence cardiaque, l'arythmie et l'inflammation (52). Ainsi, elles participent à la détérioration de la microcirculation et favorisent l'apparition de la défaillance multi viscérale. Dans cette optique, les recommandations actuelles intègrent l'utilisation de catécholamines à la prise en charge du CC de la durée la plus courte possible afin de passer une situation aigue (IIb, C) (5,32,53). Nos résultats pourraient nous orienter vers une technique d'ACA au lieu de préférer la majoration du traitement médical par catécholamines, même si ceux-ci doivent être interprétés prudemment puisqu'en réalité la mortalité n'est pas modifiée entre 2 et 3 amines, comme le montre la Figure 6.

Dans notre étude, un patient sur 3 bénéficiait d'une ACA. Une explication possible est que les patients avec des formes moins sévères de CC étaient probablement pris en charge en centres à plus faibles volumes, et que les patients avec des formes plus sévères étaient adressés à notre centre tertiaire dans l'optique d'une ACA potentielle. Cependant, nous n'avons pu mettre en évidence de bénéfice de l'ACA quel qu'en soit son type, reflétant en partie la sévérité des patients assistés. Par ailleurs, on note que 18% de notre population a bénéficié d'un ballon de contre pulsion intra aortique. Cette proportion importante peut être liée à la période de l'étude. En effet, *Thiele et al*, n'ont pas montré de bénéfice à ce dispositif sur la mortalité à court et long terme dans le cadre de la prise en charge d'un CC compliquant un SCA (38) et il n'est d'ailleurs actuellement plus recommandé (5).

Dans une étude récente, *Basir et al* ont montré que les patients recevant une ACA précocement survivaient plus que ceux recevant une ACA tardivement après la majoration du

nombre ou des doses d'amines (43). L'ACA est recommandée dans le cadre d'un CC réfractaire avec un niveau de preuve modéré en prenant en compte l'âge du patient et ses comorbidités (5,54). Mais il est de plus en plus discuté d'initier une ACA plus fréquemment mais aussi plus précocement dans le but d'améliorer le pronostic des patients en CC sévère (53).

## LIMITES DE L'ETUDE

Contrairement à la plupart des études précédentes concernant le CC ne comprenant que la cause ischémique, nous avons inclus des patients présentant des CC toutes causes confondues permettant une vision plus globale de cette pathologie. En tant que centre tertiaire avec des équipements modernes et une large gamme thérapeutique, cette étude était en mesure de fournir des données contemporaines concernant le CC.

Les limites de l'étude étaient dues à la sélection des patients avec des biais de confusion du fait du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude, ainsi que le manque de données principalement hémodynamiques et cliniques. La sélection de plusieurs causes possibles pour chaque patient s'avère être un facteur confondant mais correspond à la pratique clinique. La modification des techniques de dosages des biomarqueurs cardiaques rendant leurs analyses irréalisables constitue également un manque de données biologiques notable.

Enfin, du fait de son caractère mono centrique, la validité externe de l'étude de cette population n'est pas garantie.

# **CONCLUSION**

Au travers de cette étude, nous présentons l'expérience de notre centre universitaire avec une série monocentrique conséquente de CC. Ces patients étaient majoritairement des hommes à risque cardiovasculaire, déjà connu pour une cardiopathie essentiellement ischémique.

L'âge, et l'EER apparaissent comme des facteurs prédictifs indépendants de mortalité au LT mettant en lumière la nécessité d'une évaluation globale des comorbidités de chaque patient en vue d'une prise en charge adaptée.

Par ailleurs, l'utilisation croissante d'amines s'avère augmenter la mortalité au LT. Ainsi, l'ACA devrait être proposée plus précocement afin d'améliorer le pronostic de nos patients.

Pr GALINIER Michel
Service de cardiologie
CHU TOULOUSE RANGUEIL - PURPAN

le président de Jan

3/1059 TOULOUSE Cedex 9 RPPS: 10002872603 Vu permis d'imprimer Le Doyen de la Faculté De Médecine Rangueil

5, ch /7

E SERVANO

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock. Circulation. 2008 Feb;117(5):686–97.
- 2. Szymanski FM, Filipiak KJ. Cardiogenic shock diagnostic and therapeutic options in the light of new scientific data. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014 Sep;46(4):301–6.
- 3. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2535–43.
- 4. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Oct;46(4):517–92.
- 5. 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 Aug;18(8):891–975.
- 6. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569–619.

- 7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. New England Journal of Medicine. 1999 Aug 26;341(9):625–34.
- 8. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. Eur Heart J. 2003 May;24(9):828–37.
- 9. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C, et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. Eur J Heart Fail. 2016 Oct;
- 10. De Luca L, Olivari Z, Farina A, Gonzini L, Lucci D, Di Chiara A, et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Eur J Heart Fail. 2015 Nov;17(11):1124–32.
- 11. Harjola V-P, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2015 May;17(5):501–9.
- 12. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzyllo W, et al. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):680–7.
- 13. Sleeper LA, Reynolds HR, White HD, Webb JG, Dzavík V, Hochman JS. A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry. Am Heart J. 2010 Sep;160(3):443–50.
- 14. Levy B, Bastien O, Karim B, Benjelid K, Cariou A, Chouihed T, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. Ann Intensive Care. 2015 Dec;5(1):52.

- 15. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. Eur Heart J. 2015 May;36(20):1223–30.
- 16. Reyentovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock. Nat Rev Cardiol. 2016 Aug;13(8):481–92.
- 17. Truby L, Naka Y, Kalesan B, Ota T, Kirtane AJ, Kodali S, et al. Important role of mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Aug;48(2):322–8.
- 18. Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, et al. Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Oct;50(18):1752–8.
- 19. Aissaoui N, Puymirat E, Simon T, Bonnefoy-Cudraz E, Angoulvant D, Schiele F, et al. Long-term outcome in early survivors of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a landmark analysis from the French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. Crit Care. 2014 Sep;18(5):516.
- 20. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer J-C, Erne P, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. Ann Intern Med. 2008 Nov 4;149(9):618–26.
- 21. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of, Management of, and Hospital Death Rates Associated With Cardiogenic Shock in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2009 Mar 10;119(9):1211–9.
- 22. Aissaoui N, Puymirat E, Juilliere Y, Jourdain P, Blanchard D, Schiele F, et al. Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly

- patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme. Eur J Heart Fail. 2016 Sep;18(9):1144–52.
- 23. Rogers PA, Daye J, Huang H, Blaustein A, Virani S, Alam M, et al. Revascularization improves mortality in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. International Journal of Cardiology. 2014 Mar;172(1):239–41.
- 24. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan;353(9146):9–13.
- 25. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000 Mar 8;283(10):1295–302.
- 26. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 May;344(22):1651–8.
- 27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215–25.
- 28. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF, Clare R, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 20;47(12):2462–9.
- 29. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol. 2008 Jul;52(5):347–56.

- 30. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. J Am Coll Cardiol. 2008 Jul;52(3):190–9.
- 31. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009 Sep;30(18):2186–92.
- 32. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015 Jun;17(6):544–58.
- 33. Farmakis D, Parissis J, Karavidas A, Karvounis C, Triposkiadis F, Filippatos G, et al. Inhospital management of acute heart failure: Practical recommendations and future perspectives. International Journal of Cardiology. 2015 Dec;201:231–6.
- 34. Gąsior M, Pres D, Gierlotka M, Hawranek M, Słonka G, Lekston A, et al. The influence of diabetes on in-hospital and long-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the PL-ACS registry. Kardiol Pol. 2012;70(12):1215–24.
- 35. Kunadian V, Qiu W, Ludman P, Redwood S, Curzen N, Stables R, et al. Outcomes in Patients With Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014 Dec;7(12):1374–85.
- 36. Pres D, Gasior M, Strojek K, Gierlotka M, Hawranek M, Lekston A, et al. Blood glucose level on admission determines in-hospital and long-term mortality in patients with ST-

- segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention. Kardiol Pol. 2010 Jul;68(7):743–51.
- 37. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Apr;2(4):339–47.
- 38. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. The Lancet. 2013 Nov;382(9905):1638–45.
- 39. De Geer L, Fredrikson M, Oscarsson A. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of outcome in patients admitted to intensive care. A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 2012 Jun;29(6):275–9.
- 40. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2003 Jun 24;107(24):2998–3002.
- 41. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation. 2003 Jan;107(2):279–84.
- 42. Bangalore S, Gupta N, Guo Y, Lala A, Balsam L, Roswell RO, et al. Outcomes with invasive vs conservative management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am J Med. 2015 Jun;128(6):601–8.
- 43. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SF, Moses JW, Maini BS, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. Am J Cardiol. 2016 Dec;
- 44. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR, Menon V, Ashton RW. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. Heart. 2013 Dec;99(24):1812–7.

- 45. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. The Lancet. 2001 May;357(9268):1601–8.
- 46. Uchino S, Morimatsu H, Bellomo R, Silvester W, Cole L. End-stage renal failure patients requiring renal replacement therapy in the intensive care unit: incidence, clinical features, and outcome. Blood Purif. 2003;21(2):170–5.
- 47. Hutchison CA, Crowe AV, Stevens PE, Harrison DA, Lipkin GW. Case mix, outcome and activity for patients admitted to intensive care units requiring chronic renal dialysis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care. 2007 Nov;11(2):R50.
- 48. Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M, Rasmussen TB, Shaw RE, Bøtker HE, et al. Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study. Crit Care. 2015 Dec;19.
- 49. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. 2013;182:99–116.
- 50. Levy B, Perez P, Perny J, Thivilier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. Crit Care Med. 2011 Mar;39(3):450–5.
- 51. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. Crit Care. 2016 Jul;20(1):208.

- 52. Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. Heart Fail Rev. 2014 Nov;19(6):815–24.
- 53. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care (Endorsed by the American heart assocation, the cardiological society of India, and sociedad latino Americana de cardiologia intervencion; Affirmation of value by the canadian association of interventional cardiology—association canadienne de cardiologie d'intervention). Cathet Cardiovasc Intervent. 2015 Jun;85(7):E175—96.
- 54. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al. Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Device Strategies and Patient Selection. Circulation. 2012 Nov;126(22):2648–67.

### **TABLEAUX**

## Tableau 1 Caractéristiques globales de la population en fonction de

## la mortalité à long terme

		Mortalité en fin de suivi			
Caractéristiques globales	Tous (n=275)	Survivants (n=103)	Non survivants (n=172)	Valeur P	
Age (années)	64,1 (± 15,5)	61 (± 15,9)	66 (± 15)	0,01	
Sexe masculin, n (%)	200 (72,7)	80 (77,7)	120 (69,8)	NS	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) n=228	26,6 (± 6,1)	26,1 (± 6,4)	27 (± 6)	NS	
Tabagisme, n (%) n=261	123 (47,1)	53 (51,5)	70 (44,3)	NS	
Hypertension artérielle, n (%) n=261	116 (44,4)	40 (38,8)	76 (48,1)	NS	
Dyslipidémie, n (%) n=258	105 (40,7)	41 (40,2)	64 (41)	NS	
Diabète, n (%) n=260	82 (31,5)	24 (23,3)	58 (36,9)	0,02	
Cardiopathie connue, n (%)	174 (63,5)	61 (59,2)	113 (66,1)	NS	
Cardiopathie ischémique, n (%)	116 (42,3)	41 (39,8)	75 (43,9)	NS	
Traitement antérieur					
Aspirine, n (%) n=232	99 (42,7)	37 (41,1)	62 (43,7)	NS	
Anticoagulants par AVK, n (%), n=230	56 (24,4)	14 (15,6)	42 (30)	0,01	
Bêtabloquants, n (%) n=232	109 (47)	46 (51,1)	63 (44,4)	0,31	
IEC-ARA2, n (%) n=232	95 (40,1)	33 (36,7)	62 (43,7)	NS	
Statines, n (%) n =231	90 (39)	46 (51,1)	63 (44,4)	NS	
Facteur(s) déclenchant(s)					
SCA, n (%)	97 (35,3)	34 (33)	63 (36,6)	NS	
Décompensation d'insuffisance cardiaque, n (%)	94 (34,2)	34 (33)	60 (34,9)	NS	
Arrêt cardiaque, n (%)	57 (20,7)	21 (20,4)	36 (20,9)	NS	
Arrythmie ventriculaire, n (%)	43 (15,6)	19 (18,5)	24 (14)	NS	
Arrythmie supra ventriculaire, n (%)	28 (10,2)	18 (17,5)	10 (5,8)	0,002	
latrogénie, n (%)	25 (9,1)	8 (7,8)	17 (9,9)	NS	
Infectieuse, n (%)	17 (6,2)	6 (5,8)	11 (6,4)	NS	
Bradycardie, n (%)	16 (5,8)	4 (3,8)	12 (7)	NS	
Valvulopathie aigue, n (%)	10 (3,6)	3 (2,9)	7 (4,1)	NS	
Autres, n (%)	40 (14,6)	20 (19,4)	20 (11,6)	NS	

AVK = Anti vitamine K ; IEC – ARA2 = Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 ; IMC = Indice de masse corporelle ; NS = Non significatif ; SCA = Syndrome coronaire aigu.

# <u>Tableau 2 Données à l'admission (biologiques et échographiques) en</u> <u>fonction de la mortalité à long terme</u>

		Mortalité en fin de suivi			
Données à l'admission	Tous (n=275)	Survivants (n=103)	Non survivants (n=172)	Valeur P	
Rythme sinusal, n (%) n=244	142 (58,2)	51 (53,7)	91 (61,1)	NS	
Echocardiographiques					
FEVG (%) n=234	28 ± 16	27 ± 15	28 ± 17	NS	
Rétrécissement aortique, n (%)	28 (10,2)	6 (5,8)	22 (12,8)	0,06	
Rétrécissement aortique serré, n (%)	21 (7,6)	4 (3,9)	17 (9,9)	0,07	
Insuffisance mitrale sévère, n (%) n=215	23 (10,7)	12 (13,8)	11 (8,6)	NS	
Biologiques					
Clairance créatinine CKG (mL/min) n=227	50 [32-67]	54 [36-73]	45 [30-66]	0,02	
ASAT (mmol/L) n=255	102 [44-338]	97 [44-215]	111 [45-432]	NS	
ALAT (mmol/L) n=259	70 [32-204]	77 [31-216]	69 [33-202]	NS	
PH artériel n=260	7,31 ± 0,16	7,33 ± 0,14	7,30 ± 0,18	NS	
Lactates artériels (mmol/L) n=252	3,8 [2-7,8]	3,5 [2,0-5,6]	4,0 [2,2-9,8]	0,07	
Glycémie sanguine (mmol/L) n=273	9,6 [7,2-15]	9 [6,6-13,4]	10,2 [7,8-16,3]	0,01	
TP (%) n=240	58 ± 22	62 ± 23	56 ± 22	0,04	
CRP (mg/L) n=217	29 [8-84]	19 [5-61]	42 [9-104]	0,02	

ALAT = Alanine-Aminotransférase ; ASAT = Aspartate-Aminotransférase ; CKG = Cockroft Gauld ; CRP = Protéine C réactive ; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NS = Non significatif ; TP = Temps Pro-thrombine.

Tableau 3 Données de prise en charge en fonction de la mortalité à

### long terme

		Mortalité en fin de suivi			
Prise en charge	Tous (n=275)	Survivants (n=103)	Non survivants (n=172)	Valeur P	
Prise en charge non invasive					
Diuretiques, n (%)	119 (43,3)	48 (46,6)	71 (41,3)	NS	
Amines, n (%)	231 (84)	80 (77,7)	151 (87,8)	0,03	
Dobutamine, n (%)	163 (59,3)	59 (57,3)	104 (60,5)	NS	
Noradrénaline, n (%)	158 (57,5)	51 (49,5)	107 (62,2)	0,04	
Adrénaline, n (%)	123 (44,7)	32 (31,1)	91 (52,9)	<0,001	
Nombre d'amines	1,6 ± 1	1,4 ± 1	1,8 ± 1	0,003	
Prise en charge invasive					
Cathétérisme cardiaque, n (%)	26 (9,5)	14 (13,6)	12 (7,0)	0,07	
Coronarographie, n (%)	141 (51,3)	65 (63,1)	76 (44,2)	0,002	
Angioplastie coronaire, n (%)	97 (35,3)	35 (34,0)	62 (36,1)	NS	
Pontage aorto coronaires, n (%)	7 (2,6)	4 (3,9)	3 (1,7)	NS	
Chrirurgie valvulaire, n (%)	12 (4,4)	6 (5,8)	6 (3,5)	NS	
Support hémodynamique, n (%)	117 (42,6)	40 (38,8)	77 (44,8)	NS	
ECMO, n (%)	90 (32,7)	30 (29,1)	60 (34,9)	NS	
BPIA, n (%)	50 (18,2)	16 (15,5)	34 (19,8)	NS	
IMPELLA® (2.5 et 5,0), n (%)	3 (1,1)	1 (1)	2 (1,2)	NS	
Support ventilatoire					
Ventilation non invasive, n (%) n=250	46 (18,4)	22 (23,7)	24 (15,3)	0,09	
Ventilation mécanique, n (%)	157 (57,1)	57 (55,3)	100 (58,1)	NS	
Épuration extra rénale					
CVVHDF, n (%)	53 (19,3)	14 (13,6)	39 (22,7)	0,06	
HDI, n (%)	19 (6,9)	2 (1,9)	17 (9,9)	0,01	

BPIA = Ballon de contre pulsion intra aortique ; CCVHDF = Hémodiafiltration continue véno veineuse ; ECMO = Extracorporelle membrane oxygénation ; HDI = Hémodiafiltration intermittente ; NS = Non significatif.

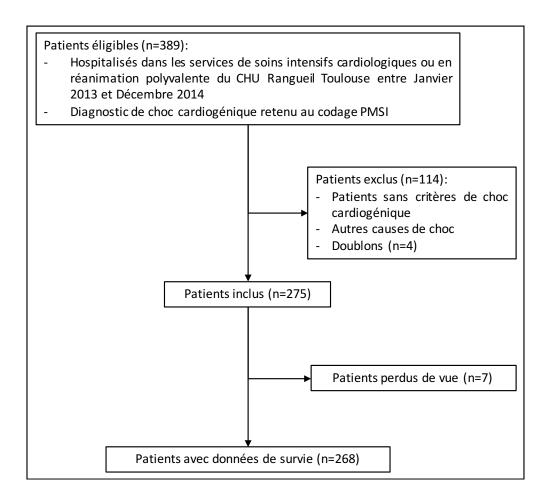
Tableau 4 Facteurs prédictifs de mortalité à long terme selon le modèle de Cox

Variable	Analyse univariée		Analyse mutlivariée (n=206)		
	RR [IC 95%]	Valeur p	RR [IC 95%]	Valeur p	
Caractéristiques globales					
Age (pour un an de plus)	1,01 [1,00 - 1,02]	0,02	1,02 [1,01 - 1,04]	<0,001	
Sexe masculin	0,80 [0,58 - 1,11]	0,19	-	NS	
Diabète	1,46 [1,06 - 2,03]	0,02	-	NS	
Hypertension artérielle	1,33 [0,98 - 1,83]	0,07	-	NS	
Prescription antérieure de bêtabloquants	0,77 [0,55 - 1,08]	0,12	0,61 [0,41 - 0,89]	0,01	
Prescription antérieure d'AVK	1,36 [0,95 - 1,96]	0,09	-	NS	
Arythmie supraventriculaire	0,40 [0,21 - 0,76]	0,005	-	NS	
Données à l'admission					
Rétrécissement aortique serré	1,71 [1,04 - 2,83]	0,03	1,43 [0,74 - 2,79]	0,28	
Clairance de créatinine selon CKG < 30 mL/min	1,17 [0,80 - 1,72]	NS	-	NS	
Glycémie > 12 mmol/l	1,37 [1,01 - 1,86]	0,04	-	NS	
Lactates artériels > 10 mmol/l	1,69 [1,21 - 2,34]	0,002	-	NS	
TP < 30 %	1,18 [0,77 - 1,83]	NS	-	NS	
CRP > 100 mg/l	1,27 [0,93 - 1,72]	0,12	-	NS	
Prise en charge					
Nombre d'amines (pour une de plus)	1,36 [1,17 - 1,58]	<0,001	1,45 [1,20 - 1,75]	<0,001	
Exploration angiocoronarographique	0,71 [0,52 - 0,96]	0,03	0,57 [0,38 - 0,86]	0,007	
Ventilation non invasive	0,70 [0,45 - 1,09]	0,12	-	NS	
Épuration extra rénale	1,82 [1,32 - 2,51]	<0,001	1,66 [1,09 - 2,55]	0,02	

CKG = Cockroft Gauld ; CRP = Protéine C réactive ; NS = Non significatif ; TP = Temps Prothrombine.

#### **FIGURES**

### Figure 1 Diagramme de flux de l'étude



PMSI = Programme de médicalisation des systèmes d'information.

Figure 2 Courbe de survie à long terme de Kaplan Meier

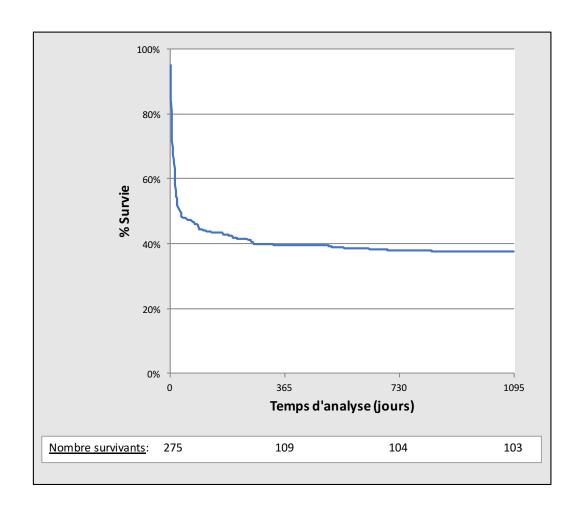
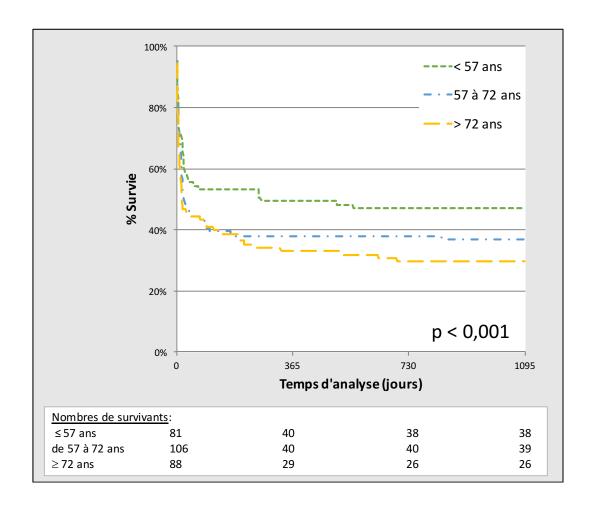
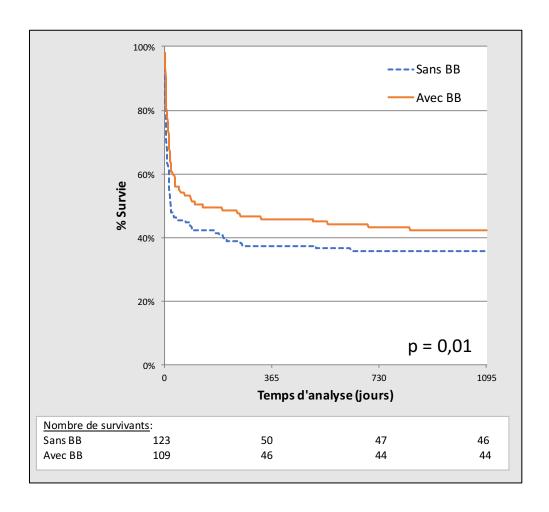


Figure 3 Courbe de survie à long terme de Kaplan Meier en fonction

## de l'âge



# Figure 4 Courbe de survie à long terme de Kaplan Meier en fonction de la prescription antérieure de bêtabloqueurs (BB)



## Figure 5 Courbe de survie à long terme de Kaplan Meier en fonction de la réalisation initiale d'une exploration angiocoronarographique

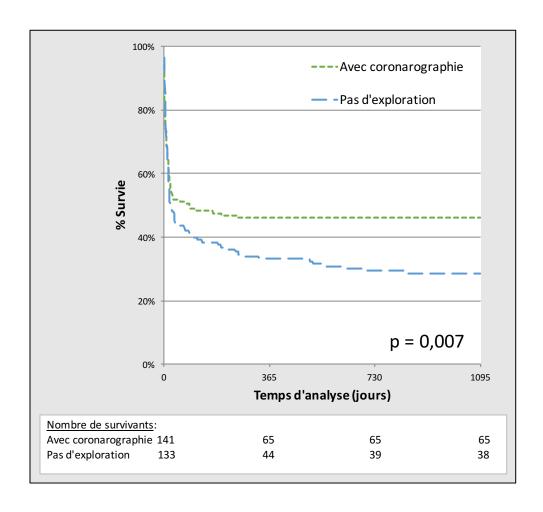
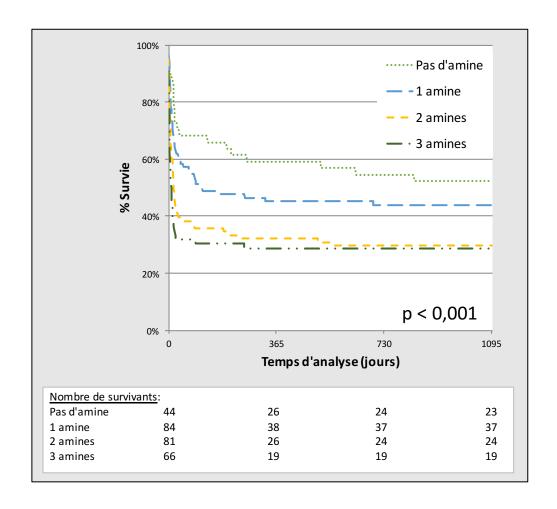
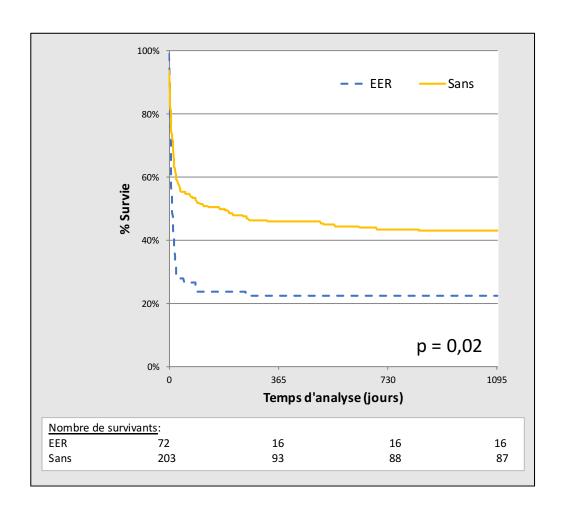


Figure 6 Courbe de survie à long terme de Kaplan Meier en fonction

## du nombre d'amines



# Figure 7 Courbe de survie à long terme de Kaplan Meier en fonction de la nécessité d'épuration extra rénale (EER)



### **ANNEXES**

## Tableau 1 Facteurs prédictifs de mortalité à 30 jours

Veritable	Analyse univariée		Analyse mutlivariée (n=184)	
Variable	RR [IC 95%]	Valeur p	RR [IC 95%]	Valeur p
Caractéristiques globales				
Age (pour un an de plus)	1,01 [0,99 - 1,02]	0,14	1,03 [1,01 - 1,06]	0,02
Diabète	1,71 [1,01 - 2,90]	0,045	2,19 [0,95 - 5,03]	0,06
Hypertension artérielle	1,58 [0,96 - 2,58]	0,07	-	NS
Prescription antérieure de bêtabloquants	0,62 [0,37 - 1,05]	0,08	-	NS
Arythmie supraventriculaire	0,24 [0,09 - 0,62]	0,003	-	NS
Syndrome coronaire aigu	1,78 [1,08 - 2,94]	0,02	-	NS
Décompensation cardiaque	0,57 [0,34 - 0,95]	0,03	0,41 [0,17 - 0,96]	0,04
Données à l'admission				
Rétrécissement aortique serré	2,74 [1,03 - 7,30]	0,04	4,55 [1,02 - 20,00]	0,04
Insuffisance mitrale sévère	0,51 [0,20 -1,30]	0,16	-	NS
Glycémie > 12 mmol/l	1,71 [1,04 - 2,80]	0,03	-	NS
Lactates artériels > 10 mmol/l	2,22 [1,27-3,86]	0,005		
ASAT > 1000 mmol/L	2,26 [1,17 - 4,37]	0,01	-	NS
TP < 30 %	1,59 [0,78 - 3,22]	0,19	-	NS
CRP > 100 mg/l	1,40 [0,86 - 2,29]	0,17	•	NS
Prise en charge				
Diurétiques	0,49 [0,30 - 0,79]	0,004	-	NS
Nombre d'amines (pour une de plus)	1,85 [1,43 - 2,38]	<0,001	1,97 [1,30 - 2,97]	0,01
Angioplastie coronaire	1,67 [1,02 - 2,75]	0,04	-	NS
Assistance circulatoire aigue	1,83 [1,13 - 2,97]	0,01	-	NS
Ventilation mécanique	2,10 [1,30 - 3,42]	0,003	-	NS
Épuration extra rénale	3,68 [2,04 - 6,62]	<0,001	2,83 [1,18 - 6,79]	0,02

ASAT = Aspartate-Aminotransférase ; CRP = Protéine C réactive ; NS = Non significatif ; TP = Temps Pro thrombine.

## Tableau 2 Facteurs prédictifs de mortalité à 1 an

Variable	Analyse univariée		Analyse mutlivariée (n=207)	
variable	RR [IC 95%]	Valeur p	RR [IC 95%]	Valeur p
Caractéristiques globales				
Age (pour un an de plus)	1,02 [1,01 - 1,03]	0,02	1,02 [1,01-1,05]	0,01
Diabète	2,03 [1,17 - 3,54]	0,01	-	NS
Prescription antérieure de bêtabloquants	0,70 [0,41 - 1,19]	0,19	0,55 [0,28 - 1,06]	0,08
Arythmie supraventriculaire	0,27 [0,11 - 0,67]	0,002	-	NS
Données à l'admission				
Rétrécissement aortique serré	2,99 [0,97 - 9,15]	0,05	-	NS
Clairance de créatinine selon CKG < 30 mL/min	1,62 [0,82 - 3,20]	0,16	-	NS
Glycémie > 12 mmol/l	1,43 [0,83 - 2,37]	0,16	-	NS
Lactates artériels > 10 mmol/l	1,44 [0,81 - 2,53]	0,2	-	NS
TP < 30 %	1,09 (0,53 - 2,22]	0,81	-	NS
CRP > 100 mg/l	1,47 [0,89 -2,44]	0,12	-	NS
Prise en charge				
Nombre d'amines (pour une de plus)	1,54 [1,20 - 1,98]	0,001	1,50 [1,08 - 2,09]	0,01
Exploration angiocoronarographique	0,57 [0,35 -0,93]	0,02	0,38 [0,19 - 0,75]	0,005
Ventilation non invasive	0,53 [0,27 - 1,01]	0,06	0,42 [0,18 - 1,02]	0,06
Épuration extra rénale	2,95 [1,59 - 5,50]	0,001	2,61 [1,15 - 5,90]	0,02

CRP = Protéine C réactive ; NS = Non significatif ; TP = Temps Pro thrombine.

## PREDICTIVE FACTORS OF LONG-TERM MORTALITY AND PLACE OF COMORBIDITIES IN CARDIOGENIC SHOCK

Running Tittle: Cardiogenic shock and prognostic factors

#### **Authors and affiliations:**

Elisabeth Orloff, MD <sup>1</sup>; Frédéric Bouisset, MD <sup>1</sup>, Meyer Elbaz, MD, PhD <sup>1,6</sup>, Thomas Moine, MD <sup>1</sup>; Barbara Citoni, MD <sup>3</sup>; Caroline Biendel, MD <sup>1,4</sup>; Didier Carrié, MD, PhD <sup>1,2,5</sup>; Michel Galinier, MD, PhD <sup>1,2,6</sup>; Olivier Lairez, MD, PhD <sup>1,2,6,7</sup> and Clement Delmas MD <sup>1,4</sup>

- 1 Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France
- 2 Cardiac Imaging Centre, Toulouse University Hospital, France
- 3 Sapienza University of Rome, Rome, Italy
- 4 Intensive Care Unit, Rangueil University Hospital, Toulouse, France
- 5 Purpan Medical School, University Paul Sabatier, Toulouse, France
- 6 Rangueil Medical School, University Paul Sabatier, Toulouse, France
- 7 Department of Nuclear Medicine, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

#### **Corresponding author:**

Clement Delmas, MD
Department of Cardiology
Toulouse University Hospital
1, avenue Jean Poulhès,
TSA 50032,
31059 Toulouse Cedex 9
France

Email: clement23185@hotmail.fr

Tel.: + 33 561322426 Fax.: + 33 561322754

Total word count: 5162 including references, tables and figures-titles and legends

#### **LIST OF ABBREVIATIONS**

ACS = Acute coronary syndrome

CS = Cardiogenic shock

HF = Heart failure

ICU = Intensive care unit

LT = Long-term

MCS = Mechanical circulatory support

MI = Myocardial infarction

RRT = Renal replacement therapy

#### **ABSTRACT**

- (a) Background Despite advances in intensive care medicine, management of cardiogenic shock (CS) stay difficult and imperfect with high mortality rates regardless of aetiology. Predictive data regarding long-term (LT) mortality rates in patients presenting CS is sparse.
- **(b) Aims** Early detection of high-risk patients is a major challenge to intensify the management and improve outcomes even in LT.
- (c) Methods 275 CS patients admitted to our tertiary center (CHU Toulouse, France) between 01/2013 and 12/2014 were retrospectively reviewed. Mortality was recorded in 12/2016. The cox proportional hazards model was used to determine LT predictors of mortality.
- (d) Results Patients were male (76%) with an average age of 64 (± 15.5) and a history of cardiomyopathy (63%) mainly ischemic (42%). Leading causes of CS were post-myocardial infarction (35%), decompensated heart failure (34%), and post-cardiac arrest (21%). On December 2016, mortality rate was 62.5%. After multivariate analysis, we identified prior use of beta-blockers (HR 0.62 [95%CI 0.42-0.91] p=0.02) and initial coronary angiography exploration (HR 0.60 [95%CI 0.4-0.92] p=0.02) as protective factors. Conversely, age (HR 1.02 per year [95%CI 1.01-1.04] p<0.001), catecholamine support (HR 1.37 for one additional agent more [95%CI 1.19-1.57] p<0.001), and renal replacement therapy (RRT) (HR 1.64 [95%CI 1.07-2.51] p=0.02) were associated with increased LT mortality.
- **(e) Conclusion** LT mortality of CS remains high (60% at one year). Prior use of beta-blockers and initial coronary angiography exploration has a protective role, while age, RRT, and use of catecholamines worse the prognosis and could serve to intensify CS management.

#### **KEYWORDS**

Cardiogenic shock; Long-term survival; Predictive factors of mortality.

#### INTRODUCTION

Cardiogenic shock (CS) is a state of organ hypoperfusion caused by severe cardiac dysfunction that rapidly progresses to multisystem failure and death without adequate treatment (1). Myocardial infarction (MI) and complications account for most cases of CS (2), but the prevalence of CS among acute coronary syndrome (ACS) patients tended to decreased between 1995 (6.9%) to 2005 (5.7%) (3). Other causes are decompensated heart failure (HF), arrhythmia, valvular disease, post-cardiac arrest, and any other condition related to cardiac failure.

The SHOCK trial publication led to radical change in the management of CS due to MI patients, with the addition of early myocardial revascularisation to the standard therapy (4–8). Thanks to this strategy and improved intensive care management, CS-related mortality rates have decreased significantly, as highlighted in recent studies with a reported 30-days mortality of 30 to 40% (9,10).

Mortality heterogeneity seems to depend on the clinical profile of patients, which suggests that some factors may be associated with a higher mortality (e.g. age, hepatic or renal dysfunction, elevated lactate levels, etc...) (11–13).

There are no clear international recommendations regarding CS management but only experts' consensus with an insufficient scientific evidence, partly due to the rare and diverse nature of the disease (6,14–16). Recent European Society of Cardiology guidelines for the management of acute HF include a section about CS (5), but didn't give specific approach for severe CS management and mechanical circulatory support (MCS) indications.

Through the last decade, the introduction of MCS led to considerable changes in the management of patients with advanced HF (17), but no large-scale studies have been completed.

With these new invasive and costly devices, it seems necessary to gather more updated data on CS patients from all origins, to search for predictive factors that could help clinicians with risk stratification and patient's selection for advanced therapies.

Our aim was to investigate the global characteristics of CS, and the management of this condition in an attempt to establish predictive risk factors for LT mortality.

#### **METHODS**

This is a single centre observational study that retrospectively analysed CS patients admitted to the cardiac or general intensive care unit (ICU) of Rangueil University Hospital (Toulouse, France) between January 2013 and December 2014.

#### <u>Inclusion and exclusion criteria</u>

We selected patients whose medical records in our hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information) mentioned a CS. Patients were excluded if other cause of shock were detected or didn't meet the subsequent criteria according to the SHOCK study (7). 4 patients were hospitalized twice during the study period. Only data gathered their first hospitalization were analysed, others were excluded.

#### **Endpoints**

LT mortality was collected at the end of the follow-up period (December 2016) but 30 days and one-year mortality were also reported.

#### Data collection

Clinical history was revised to collect demographic data, medical history, and previous treatment. We considered patients were suffering from hypertension, diabetes mellitus or dyslipidaemia when such diagnosis appeared in their medical records and/or when they received specific medication. Up to three CS aetiologies among the following were considered for each patient: acute MI, decompensated HF, post-cardiac arrest, ventricular and supraventricular arrhythmia, iatrogeny, infections, bradycardia, acute valvular disease or others (including toxic, myocarditis, pulmonary embolism, post-cardiotomy, treatment and dietary non-compliance and tamponade). Biochemical parameters and echocardiographical data could be retrospectively reviewed using our electronic medical records and centralized

software. Our laboratory modified its assay techniques for troponin T (changed to troponin US) and BNP (changed to Nt pro BNP) in October 2013.

Specific CS treatment and organ replacement therapies were recorded as continuous or punctual use of catecholamines (inotropes and vasopressors) or diuretics; mechanical or non-invasive ventilation, renal replacement therapies (RRT) with continuous venovenous haemodiafiltration or intermittent haemodialysis; MCS (intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or IMPELLA®); end-stage HF treatment (urgent heart transplant list registration, use of left ventricular assist device, or heart transplantation).

Patients who survived their hospitalization were called in December 2016 to collect survival status. When patients were non-available, their relatives or medical referent, (general practitioner or cardiologist) were contacted. Failure to respond led to the patient being classed as lost to follow-up. Intent-to-treat analysis was carried out.

The Ethics Committees of our establishment approved the study (No. 06-0216), which complies with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using STATA statistical software, release 14.1 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Continuous variables were summarised as means and standard deviations for normal distributions, and as medians and interquartile ranges for abnormal distributions. Categorical variables were presented as proportions. In univariate analysis, qualitative variables were compared to the Chi²-test (or Fischer's exact test as appropriate). Student's test was used to compare the distribution of quantitative normally distributed data according to qualitative variables. The Mann-Whitney test was used to compare ranges of continuous abnormally

distributed variables according to qualitative variables. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Cumulative patient survival was determined using the Kaplan-Meier method and compared with the Log-rank test. Univariate and multivariate Cox regression models were used to investigate the correlation between variables and mortality during the follow-up period to December 2016 and to determine hazard ratios (HR) for mortality and 95% confidence intervals (95% CI). If the log-linearity hypothesis was not complied with, continuous variables were transformed into qualitative data. All variables associated with a p-value < 0.20 in univariate analysis were introduced into a multivariate COX model. The C-statistic was calculated to evaluate the goodness of fit of the multivariable model.

#### **RESULTS**

#### Study population

Figure 1 showed the Study Flow Chart. Baseline characteristics of the 275 patients enrolled in the study are presented in *Table 1*. They were essentially middle-aged men with classical risk factors in more than 1/3 of cases like smoke, hypertension, dyslipidaemia and diabetes. The majority of patients had a history of cardiovascular disease particularly of ischemic origin, and their prior treatment frequently comprised beta-blockers and aspirin. Acute MI was the most common aetiology, but decompensated HF and post cardiac arrest were also frequent.

Table 2 described data regarding clinical, biological and echocardiographical datas. Table 3 showed data regarding management. As expected, 84.0% patients required catecholamine support mostly comprising dobutamine infusion. Among 117 patients received a MCS, veino-arterial ECMO support was the most used (n=90; 32.7%). Mechanical ventilation and RRT were also frequently used.

#### <u>Prognosis</u>

Mortality rate at 30 days was 49.4%. 24 patients (8.7%) were registered on urgent heart transplant list, 11 of them (4.0%) underwent heart transplantation, and 9 of them (3.3%) were implanted with a left ventricular assist device.

Mortality rate at one year was 60.4%.

The median duration of the follow-up was 31 days (interquartile interval 5-885 days) with the longest follow-up lasted 1446 days. At the end of follow-up period, mortality rate was high, peaking at 62.5%. *Figure 2A* presented Kaplan-Meier survival curve.

#### Mortality risk factors

At the end of the follow-up period, univariate analysis identify age, diabetes mellitus, severe aortic stenosis, blood glucose > 12 mmol/L, arterial lactate > 10 mmol/L, catecholamine support, and the implementation of RRT as predictive factors of LT mortality. On the other hand, presence of a supra ventricular arrhythmia causing CS, and initial coronary angiography exploration were two factors identified as being protective (*Table 4*).

The previous variables, and those with removing a P-value <0.2 identified through univariate analysis (i.e. male gender, hypertension, prior use of beta-blockers and prior use of anticoagulant like anti-vitamin K, CRP > 100 mg/L, and non-invasive ventilation) were included in the multivariate Cox proportional hazard model.

After multivariate analysis, independent predictive factors of LT mortality were age, high catecholamine support and the implementation of RRT. A prior use of beta-blockers and an initial coronary angiography exploration were protective factors.

Figures 2B, 2C, 2D presented several Kaplan-Meier curves on LT survival, based on either age or prior use of beta-blockers and catecholamine support.

The discrimination performance of our model was acceptable with an AUC of 0.79 ([95%CI 0.77-0.81] p = 0.03).

#### **DISCUSSION**

We present here our tertiary university hospital experience with a large monocentric series of CS patients. As previously described, our patients had previous heart diseases and presented classical cardiovascular risks factors. Aetiologies were common with a predominance of acute MI, decompensated HF, and post cardiac arrest. We identified age, high catecholamine support, and the implementation of RRT as independent predictive factors of LT mortality. Conversely, prior use of beta-blockers and initial coronary angiography exploration were found as independent predictive factors.

Despite significant medical breakthroughs made over the past few years, CS mortality rate remains high with 49.4% at 30 days and 60.4% at 1 year in our experience as previously reported (3). Interestingly LT mortality was 62.5%. So, beyond the first year after CS, the annual mortality rate of our population was 2% similar to previous studies (18,19).

Age appears as a huge risk factor as previously described (11,20–22). In everyday clinical practice, advanced age often constitutes an exclusion criterion for advanced therapies such as prolonged intensive care, cardiac transplantation, or the use of MCS. However, age should be considered with medical history and several factors highlighted on admission. Some studies demonstrated that early revascularization in post-MI CS decreased elderly patients' mortality rate as well (8,23). Therefore, guidelines recommended emergency percutaneous coronary intervention for all patients presenting CS complicating ACS (I-B) regardless of their age. Interestingly, our multivariate analysis revealed a link between the prior use of beta-blockers and LT survival. These therapies are recommended to prolong life and decrease symptoms for patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction (24–27). Previous studies showed that a prior use of beta-blockers decreased in-hospital mortality during acute HF episode (28,29) and guidelines recommend to pursuing chronic beta-blocker in order to

improve survival (30–33). However, this was not specifically demonstrated during CS. We could explain the protective effect of beta-blocker by several factors: first it brings additional LT clinical benefits; then, this treatment may "pre-condition" for the reduction of myocardial contractility or cardiac output observed during CS.

Diabetes mellitus seems associated with LT mortality in our univariate analysis, in line with some previous studies on acute MI CS (34,35), but this association may not be completely applicable to other causes of CS. Moreover, we identified a link between initial blood glucose level and higher mortality rate through univariate analysis as previously described (36). In this disease, low cardiac output and hypotension both cause hyperglycaemia due to stress response with a subsequent rise in catecholamine and cortisol concentrations coupled with hyperlactatemia due to insufficient tissue perfusion (37). So elevated blood lactate level was also linked to LT mortality signing depth of shock and tissue hypoperfusion as previously described (38).

In our analysis, cardiac arrest and decompensated HF were increasing causes while AMI was less common than expected but recently published studies even described this distribution (9). Interestingly, supraventricular tachycardia tends to be associated with better LT survival probably explained by the ease of reversibility (i.e. electric or therapeutic cardioversion and in some cases radiofrequency ablation).

Left ventricular ejection fraction was not a predictive factor for LT mortality contrary to previous report (SHOCK trial) in post-MI CS patients (39). Even if, in this specific study, nearly 25% of their patients had an ejection fraction greater than 40%. We could explain this by pathogenesis of the disease contains systemic inflammation with inappropriate vasodilatation and systolic or diastolic myocardial dysfunction especially in from CS population of different aetiologies (40).

Contrary to what might have been expected, multivariate analyses did not reveal a link between percutaneous coronary intervention and LT survival rate. This finding may be related to the overall low prevalence of patients with ACS in our study population (one-third). However, according to the ESC's recommendations, coronary angiography exploration like invasive management strategy was a protective LT mortality factor even for elderly patients (41).

Our study found that chronic (intermittent haemodialysis) or acute (continuous venovenous haemodiafiltration) RRT were major predictive factors for LT mortality. Chronic renal failure is known as a severe comorbidity and chronical dialysis patients frequently develop cardiovascular complications which are common causes of morbidity and a leading cause of death (42). Previous studies calculated that 2% of chronical dialysis patients require admission to ICU every year (43), and showed this population admitted in ICU have a high risk of short and LT mortality (44). On the other hand, the implementation of acute RRT has been demonstrated to be a significant predictor of LT mortality after acute MI related to CS, with a 16-fold risk increase to chronic dialysis (45). Mechanisms underlying these findings, known as heart-kidney type 1 syndrome, may be induced by a low cardiac output, veinous congestion, neurohormonal activation, and the release of vasoactive substances resulting in low renal perfusion, with possible renal ischemia (46).

Finally, our study found an independent association between increasing catecholamine support and LT mortality. However, this result could be interpreted cautiously since in reality mortality isn't modified between 2 or 3 agents. For many years, catecholamines have been used to stabilise patients with CS; inotropes such as dobutamine intented to increase cardiac output through their positive inotropic and chronotropic function; and vasopressors such as norepinephrine to increase blood pressure through vasoconstriction and increased preload. The combination of both drugs appears to be safe (47). Even if epinephrine shares features of

both drug classes, it's associated with higher mortality (48). Amines don't allow for continued stabilization of patients with refractory CS because of increasing myocardial oxygen consumption, heart rate, arrhythmogenicity, and inflammation in the already diseased heart (49), and lead to impaired microcirculation and multi-organ failure. Consistently, current guidelines recommend amines as a short-term bridge in the acute situation (class IIb, level of evidence C) (5,32,50).

We didn't found that MCS (concerning one-third patients) improved survival rate in our study althought experts' discussions frequently focus on earlier initiation of MCS in order to improve the prognosis of patients with severe CS (50). One possible explanation is that patients with less severe forms of CS are more frequently managed in smaller cardiac or general ICUs, and that tertiary centres as ours treated the most severe forms. In case of refractory CS, short-term MCS is recommended with a moderately high level of evidence (IIaC) (5,51). In a recent study, patients who received MCS devices earlier were more likely to survive than those who received those later with increased doses and inotropes illustrating the importance of shorter "shock to support" time (52).

#### Study limitations

In contrast to the majority of earlier studies that often included only ACS as a cause of CS, we included patients with CS due to a broad aetiological spectrum as this provides a greater overview of the condition. As a regional reference centre with modern facilities and a wide range of devices, the present study was able to provide a contemporary cohort of CS patients. However, selection and confounding biases may be present due to the observational and retrospective design of this study, including losts to follow up patients and the lack of data. For example, NT-pro-BNP levels are often elevated on ICU admission increase with the severity of the illness, and are also independents predictive factors for mortality (53). We couldn't

found those results because our laboratory changed its techniques during the enrolment period, thereby rendering their interpretation unusable. Moreover, the choice of several causes for each patient constitute a confounding factor but corresponds to the clinical practice. Finally, because our monocentric study, the external validity of results from the present cohort is not warranted.

#### **CONCLUSION**

In intensive care unit, CS patients are not uncommon, and it's mortality stay high. Although ACS was the most common aetiology, decompensated heart failure and arrhythmias were also frequent.

Age, catecholamine use and RRT were independent predictors of long-term mortality, while prior use of beta-blockers and coronary angiography were protectives. All these findings may help to inform clinical decision-making and clarify resource requirements for this patient population.

#### **REFERENCES**

- 1. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock. Circulation. 2008 Feb;117(5):686–97.
- 2. Szymanski FM, Filipiak KJ. Cardiogenic shock diagnostic and therapeutic options in the light of new scientific data. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014 Sep;46(4):301–6.
- 3. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2535–43.
- 4. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Oct;46(4):517–92.
- 5. 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 Aug;18(8):891–975.
- 6. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569–619.

- 7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. New England Journal of Medicine. 1999 Aug 26;341(9):625–34.
- 8. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. Eur Heart J. 2003 May;24(9):828–37.
- 9. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C, et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. Eur J Heart Fail. 2016 Oct;
- 10. De Luca L, Olivari Z, Farina A, Gonzini L, Lucci D, Di Chiara A, et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Eur J Heart Fail. 2015 Nov;17(11):1124–32.
- 11. Harjola V-P, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2015 May;17(5):501–9.
- 12. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzyllo W, et al. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):680–7.
- 13. Sleeper LA, Reynolds HR, White HD, Webb JG, Dzavík V, Hochman JS. A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry. Am Heart J. 2010 Sep;160(3):443–50.
- 14. Levy B, Bastien O, Karim B, Benjelid K, Cariou A, Chouihed T, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. Ann Intensive Care. 2015 Dec;5(1):52.

- 15. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. Eur Heart J. 2015 May;36(20):1223–30.
- 16. Reyentovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock. Nat Rev Cardiol. 2016 Aug;13(8):481–92.
- 17. Truby L, Naka Y, Kalesan B, Ota T, Kirtane AJ, Kodali S, et al. Important role of mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Aug;48(2):322–8.
- 18. Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, et al. Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Oct;50(18):1752–8.
- 19. Aissaoui N, Puymirat E, Simon T, Bonnefoy-Cudraz E, Angoulvant D, Schiele F, et al. Long-term outcome in early survivors of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a landmark analysis from the French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. Crit Care. 2014 Sep;18(5):516.
- 20. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer J-C, Erne P, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. Ann Intern Med. 2008 Nov 4;149(9):618–26.
- 21. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of, Management of, and Hospital Death Rates Associated With Cardiogenic Shock in Patients With Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2009 Mar 10;119(9):1211–9.
- 22. Aissaoui N, Puymirat E, Juilliere Y, Jourdain P, Blanchard D, Schiele F, et al. Fifteen-year trends in the management of cardiogenic shock and associated 1-year mortality in elderly

- patients with acute myocardial infarction: the FAST-MI programme. Eur J Heart Fail. 2016 Sep;18(9):1144–52.
- 23. Rogers PA, Daye J, Huang H, Blaustein A, Virani S, Alam M, et al. Revascularization improves mortality in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. International Journal of Cardiology. 2014 Mar;172(1):239–41.
- 24. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan;353(9146):9–13.
- 25. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000 Mar 8;283(10):1295–302.
- 26. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 May;344(22):1651–8.
- 27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215–25.
- 28. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF, Clare R, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 20;47(12):2462–9.
- 29. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol. 2008 Jul;52(5):347–56.

- 30. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. J Am Coll Cardiol. 2008 Jul;52(3):190–9.
- 31. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009 Sep;30(18):2186–92.
- 32. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015 Jun;17(6):544–58.
- 33. Farmakis D, Parissis J, Karavidas A, Karvounis C, Triposkiadis F, Filippatos G, et al. Inhospital management of acute heart failure: Practical recommendations and future perspectives. International Journal of Cardiology. 2015 Dec;201:231–6.
- 34. Gąsior M, Pres D, Gierlotka M, Hawranek M, Słonka G, Lekston A, et al. The influence of diabetes on in-hospital and long-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the PL-ACS registry. Kardiol Pol. 2012;70(12):1215–24.
- 35. Kunadian V, Qiu W, Ludman P, Redwood S, Curzen N, Stables R, et al. Outcomes in Patients With Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014 Dec;7(12):1374–85.
- 36. Pres D, Gasior M, Strojek K, Gierlotka M, Hawranek M, Lekston A, et al. Blood glucose level on admission determines in-hospital and long-term mortality in patients with ST-

- segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention. Kardiol Pol. 2010 Jul;68(7):743–51.
- 37. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Apr;2(4):339–47.
- 38. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. The Lancet. 2013 Nov;382(9905):1638–45.
- Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. Circulation.
   Jun 24;107(24):2998–3002.
- 40. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation. 2003 Jan;107(2):279–84.
- 41. Bangalore S, Gupta N, Guo Y, Lala A, Balsam L, Roswell RO, et al. Outcomes with invasive vs conservative management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am J Med. 2015 Jun;128(6):601–8.
- 42. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. The Lancet. 2001 May;357(9268):1601–8.
- 43. Uchino S, Morimatsu H, Bellomo R, Silvester W, Cole L. End-stage renal failure patients requiring renal replacement therapy in the intensive care unit: incidence, clinical features, and outcome. Blood Purif. 2003;21(2):170–5.
- 44. Hutchison CA, Crowe AV, Stevens PE, Harrison DA, Lipkin GW. Case mix, outcome and activity for patients admitted to intensive care units requiring chronic renal dialysis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care. 2007 Nov;11(2):R50.

- 45. Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M, Rasmussen TB, Shaw RE, Bøtker HE, et al. Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study. Crit Care. 2015 Dec;19.
- 46. Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol. 2013;182:99–116.
- 47. Levy B, Perez P, Perny J, Thivilier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. Crit Care Med. 2011 Mar;39(3):450–5.
- 48. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. Crit Care. 2016 Jul;20(1):208.
- 49. Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. Heart Fail Rev. 2014 Nov;19(6):815–24.
- 50. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care (Endorsed by the American heart assocation, the cardiological society of India, and sociedad latino Americana de cardiologia intervencion; Affirmation of value by the canadian association of interventional cardiology—association canadienne de cardiologie d'intervention). Cathet Cardiovasc Intervent. 2015 Jun;85(7):E175—96.

- 51. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al. Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Device Strategies and Patient Selection. Circulation. 2012 Nov;126(22):2648–67.
- 52. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SF, Moses JW, Maini BS, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. Am J Cardiol. 2016 Dec;
- 53. De Geer L, Fredrikson M, Oscarsson A. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of outcome in patients admitted to intensive care. A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 2012 Jun;29(6):275–9.

# **TABLES**

Table 1 Baseline characteristics and univariate association with long-term mortality.

		End of follow-up mortality			
Parameters	All (n=275)	Survivors (n=103)	Non-survivors (n=172)	P value	
Age (years)	64.1 (±15.5)	61 (±15.9)	66 (±15.0)	0.01	
Male, n (%)	200 (72.7)	80 (77.7)	120 (69.8)	NS	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) n=228	26.6 (±6.1)	26.1 (±6.4)	27 (±6.0)	NS	
Smoking, n (%) n=261	123 (47.1)	53 (51.5)	70 (44.3)	NS	
Hypertension, n (%) n=261	116 (44.4)	40 (38.8)	76 (48.1)	NS	
Dyslipidaemia, n (%) n=258	105 (40.7)	41 (40.2)	64 (41.0)	NS	
Diabetes mellitus, n (%) n=260	82 (31.5)	24 (23.3)	58 (36.9)	0.02	
History of cardiopathy, n (%)	174 (63.5)	61 (59.2)	113 (66.1)	NS	
ischemic, n (%)	116 (42.3)	41 (39.8)	75 (43.9)	NS	
Prior use					
Aspirin, n (%) n=232	99 (42.7)	37 (41.1)	62 (43.7)	NS	
Betablockers, n (%) n=232	109 (47)	46 (51.1)	63 (44.4)	0.31	
Oral anticoagulant AVK, n (%), n=230	56 (24.4)	14 (15.6)	42 (30.0)	0.01	
Aetiologies					
ACS, n (%)	97 (35.3)	34 (33.0)	63 (36.6)	NS	
Decompensated heart failure, n (%)	94 (34.2)	34 (33.0)	60 (34.9)	NS	
Post-cardiac arrest, n (%)	57 (20.7)	21 (20.4)	36 (20.9)	NS	
Ventricular arrhythmia, n (%)	43 (15.6)	19 (18.5)	24 (14.0)	NS	
Supraventricular arrhythmia, n (%)	28 (10.2)	18 (17.5)	10 (5.8)	0.002	
latrogeny, n (%)	25 (9.1)	8 (7.8)	17 (9.9)	NS	
Infection, n (%)	17 (6.2)	6 (5.8)	11 (6.4)	NS	
Bradycardia, n (%)	16 (5.8)	4 (3.8)	12 (7.0)	NS	
Acute valvular disease, n (%)	10 (3.6)	3 (2.9)	7 (4.1)	NS	
Others, n (%)	40 (14.6)	20 (19.4)	20 (11.6)	NS	

ACS = Acute coronary syndrome; BMI = Body mass index; NS = Non-significant.

Table 2 Data on admission and univariate association with long-term mortality.

	All (n=275)	End of follow-up mortality			
Data on admission		Survivors (n=103)	Non survivors (n=172)	P value	
Sinus rythm, n (%) n=244	142 (58.2)	51 (53.7)	91 (61.1)	NS	
Echocardiographical					
LVEF (%) n=234	28 (±16)	27 (±15)	28 (±17)	NS	
Aortic stenosis, n (%)	28 (10.2)	6 (5.8)	22 (12.8)	0.06	
Severe aortic stenosis, n (%)	21 (7.6)	4 (3.9)	17 (9.9)	0.07	
Biological					
Cl CKG (mL/min) n=227	50 [32-67]	54 [36-73]	45 [30-66]	0.02	
Arterial pH n=260	7.31±0.16	7.33±0.14	7.30±0.18	NS	
Arterial lactate (mmol/L) n=252	3.8 [2-7.8]	3.5 [2.0-5.6]	4.0 [2.2-9.8]	0.07	
Blood glucose (mmol/L) n=273	9.6 [7.2-15]	9 [6.6-13.4]	10.2 [7.8-16.3]	0.01	
PTT (%) n=240	58±22	62±23	56±22	0.04	
CRP (mg/L) n=217	29 [8-84]	19 [5-61]	42 [9-104]	0.02	

CI CKG = Clearance of creatinine with Cockcroft and Gault formula; CRP = C reactive protein; LVEF = Left ventricular ejection fraction; NS = Non-significant; PTT = Pro thrombin time.

Table 3 Data on management and univariate association with long-term mortality.

		End of follow-up mortality			
Parameters All (n=275)		Survivors (n=103)	Non survivors (n=172)	P value	
Non-invasiv management					
Catecholamine, n (%)	231 (84.0)	80 (77.7)	151 (87.8)	0.03	
Dobutamine, n (%)	163 (59.3)	59 (57.3)	104 (60.5)	NS	
Norepinephrine, n (%)	158 (57.5)	51 (49.5)	107 (62.2)	0.04	
Epinephrine, n (%)	123 (44.7)	32 (31.1)	91 (52.9)	<0.001	
Catecholamine support	1.6 ± 1	1.4 ± 1	$1.8 \pm 1$	0.003	
Invasive management					
Coronary angiography, n (%)	141 (51.3)	65 (63.1)	76 (44.2)	0.002	
PCI, n (%)	97 (35.3)	35 (34.0)	62 (36.1)	NS	
Circulatory support, n (%)	117 (42.6)	40 (38.8)	77 (44.8)	NS	
Ventilation support					
Non-invasive, n (%) n=250	46 (18.4)	22 (23.7)	24 (15.3)	0.09	
Mechanical, n (%)	157 (57.1)	57 (55.3)	100 (58.1)	NS	
Renal replacement therapy					
CVVHDF, n (%)	53 (19.3)	14 (13.6)	39 (22.7)	0.06	
IHD, n (%)	19 (6.9)	2 (1.9)	17 (9.9)	0.01	

CVVHDF = Continuous venovenous haemodiafiltration; IHD = Intermittent haemodialysis; NS

<sup>=</sup> Non-significant; PCI = Percutaneous coronary intervention.

Table 4 Predictive factors of long-term mortality by Cox model

Variable	Univariate anal	ysis	Multivariate analysis (n=206)	
variable	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Baseline characteristics				
Age (for an additional year more)	1.01 [1.00 - 1.02]	0.02	1.02 [1.01 - 1.04]	< 0.001
Male	0.80 [0.58 - 1.11]	0.19	-	NS
Diabetes mellitus	1.46 [1.06 - 2.03]	0.02	-	NS
Hypertension	1.33 [0.98 - 1.83]	0.07	-	NS
Prior use of betablockers	0.77 [0.55 - 1.08]	0.12	0.61 [0.41 - 0.89]	0.02
Prior use of oral anticoagulant AVK	1.36 [0.95 - 1.96]	0.09	-	NS
Supraventricular arrhythmia cause of CS	0.40 [0.21 - 0.76]	0.005	-	NS
Admission data				
Severe aortic stenosis	1.71 [1.04 - 2.83]	0.03	1.43 [0.74 - 2.79]	0.28
Cl CKG < 30 mL/min	1.17 [0.80 - 1.72]	0.41	-	NS
Blood glucose > 12 mmol/l	1.37 [1.01 - 1.86]	0.04	-	NS
Arterial lactate > 10 mmol/l	1.69 [1.21 - 2.34]	0.002	-	NS
PTT < 30 %	1.18 [0.77 - 1.83]	0.43	-	NS
CRP > 100 mg/l	1.27 [0.93 - 1.72]	0.12	-	NS
Management				
Catecholamine support (for an additional agent more)	1.36 [1.17 - 1.58]	< 0.001	1.45 [1.20 - 1.75]	< 0.001
Coronary angiography	0.71 [0.52 - 0.96]	0.03	0.57 [0.38 - 0.86]	0.02
Non invasive ventilation	0.70 [0.45 - 1.09]	0.12	-	NS
Renal replacement therapy	1.82 [1.32 - 2.51]	< 0.001	1.66 [1.09 - 2.55]	0.02

CI CKG = Clearance of creatinine with Cockcroft and Gault formula; CRP = C reactive protein;

NS = Non-significant; PTT = Pro thrombin time.

#### **FIGURES**

### Figure 1 Flow chart study.

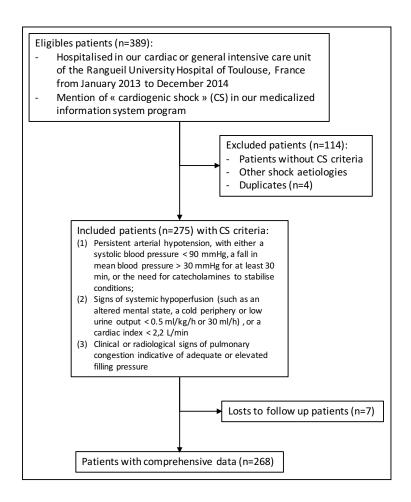
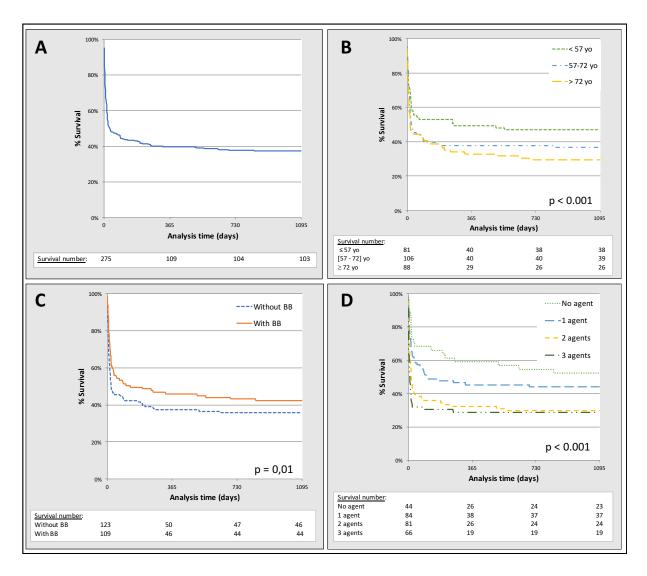


Figure 2 Kaplan Meier curve on long-term survival (A), and depending on age of patients (B), prior use of beta-blockers (C) and catecholamine support (D).



BB = Beta-blockers; yo= years of age.

## **ANNEXE**

Table 1 Predictive factors of 30-days mortality

Variable	Univariate anal	ysis	Multivariate analysis (n=184)	
variable	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Baseline characteristics				
Age (for an additional year more)	1.01 [0.99 - 1.02]	0.14	1.03 [1.01 - 1.06]	0.02
Diabetes mellitus	1.71 [1.01 - 2.90]	0.045	2.19 [0.95 - 5.03]	0.06
Hypertension	1.58 [0.96 - 2.58]	0.07	=	NS
Prior use of betablockers	0.62 [0.37 - 1.05]	0.08	-	NS
Supraventricular arrhythmia cause of CS	0.24 [0.09 - 0.62]	0.003	-	NS
ACS cause of CS	1.78 [1.08 - 2.94]	0.02	-	NS
DHF cause of CS	0.57 [0.34 - 0.95]	0.03	0.41 [0.17 - 0.96]	0.04
Admission data				
Severe aortic stenosis	2.74 [1.03 - 7.30]	0.04	4.55 [1.02 - 20.00]	0.04
Severe mitral insufficiency	0.51 [0.20 -1.30]	0.16	=	NS
Blood glucose > 12 mmol/l	1.71 [1.04 - 2.80]	0.03	-	NS
Arterial lactate > 10 mmol/l	2.22 [1.27- 3.86]	0.005		
ASAT > 1000 mmol/L	2.26 [1.17 - 4.37]	0.01	-	NS
PTT < 30 %	1.59 [0.78 - 3.22]	0.19	=	NS
CRP > 100 mg/l	1.40 [0.86 - 2.29]	0.17	=	NS
Management				
Diuretics use	0.49 [0.30 - 0.79]	0.004	-	NS
Catecholamine support (for an additional agent more)	1.85 [1.43 - 2.38]	< 0.001	1.97 [1.30 - 2.97]	0.01
PCI	1.67 [1.02 - 2.75]	0.04	=	NS
All mechanical circulatory support	1.83 [1.13 - 2.97]	0.01	-	NS
Mechanical ventilation	2.10 [1.30 - 3.42]	0.003	-	NS
Renal replacement therapy	3.68 [2.04 - 6.62]	< 0.001	2.83 [1.18 - 6.79]	0.02

ACS = Acute coronary syndrome; DHF = Decompensated heart failure; ASAT = Aspartate aminotransferase; CRP = C reactive protein; NS = Non-significant; PCI = Percutaneous coronary intervention; PTT = Pro thrombin time.

**Table 2 Predictive factors of one-year mortality** 

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis (n=207)	
Variable	HR [95% CI]	p value	HR [95% CI]	p value
Baseline characteristics				
Age (for an additional year more)	1.02 [1.01 - 1.03]	0.02	1.02 [1.01-1.05]	0.01
Diabetes mellitus	2.03 [1.17 - 3.54]	0.01	-	NS
Prior use of betablockers	0.70 [0.41 - 1.19]	0.19	0.55 [0.28 - 1.06]	0.08
Supraventricular arrhythmia cause of CS	0.27 [0.11 - 0.67]	0.002	-	NS
Admission data				
Severe aortic stenosis	2.99 [0.97 - 9.15]	0.05	-	NS
CI CKG < 30 mL/min	1.62 [0.82 - 3.20]	0.16	-	NS
Blood glucose > 12 mmol/l	1.43 [0.83 - 2.37]	0.16	-	NS
Arterial lactate > 10 mmol/l	1.44 [0.81 - 2.53]	0.2	-	NS
CRP > 100 mg/l	1.47 [0.89 -2.44]	0.12	-	NS
Management				
Catecholamine support (for an additional agent more)	1.54 [1.20 - 1.98]	0.001	1.50 [1.08 - 2.09]	0.01
Coronary angiography	0.57 [0.35 -0.93]	0.02	0.38 [0.19 - 0.75]	0.005
Non invasiv ventilation	0.53 [0.27 - 1.01]	0.06	0.42 [0.18 - 1.02]	0.06
Renal replacement therapy	2.95 [1.59 - 5.50]	0.001	2.61 [1.15 - 5.90]	0.02

CI CKG = Clearance of creatinine with Cockcroft and Gault formula; CRP = C reactive protein; NS = Non-significant.



#### UNIVERSITÉ PAUL SABATIER. FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

# Serment d'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de l'honneur et de la probité.

Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

ORLOFF Elisabeth 2017 TOU3 1538

# FACTEURS PRONOSTIQUES À LONG TERME ET PLACE DES COMORBIDITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGÉNIQUE

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS:

- (a) Contexte Le traitement du choc cardiogénique (CC) demeure imparfait avec un taux de mortalité initial élevé quel qu'en soit l'étiologie, et ce malgré les progrès médicaux récents concernant de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses et d'assistance circulatoire. À ce jour, les facteurs prédictifs de mortalité à long terme (LT) du CC sont peu décrits dans la littérature.
- (b) But Connaître les facteurs prédictifs à LT du CC toutes causes confondues.
- (c) Méthodes Nous avons inclus rétrospectivement 275 patients en CC admis dans notre centre entre janvier 2013 et décembre 2014. La mortalité a été recueillie par appel téléphonique en décembre 2016. Le modèle de risque proportionnel de Cox a été utilisé pour déterminer les variables indépendamment corrélées à la mortalité à LT.
- (d) Résultats Les patients étaient majoritairement des hommes (76%) âgés de 64 ans (±15,5), porteurs d'une cardiopathie (63%) principalement ischémique (42%). Les principales causes étaient le syndrome coronaire aigue (35%), la décompensation d'insuffisance cardiaque (34%), l'arrêt cardiaque (21%) et l'arythmie ventriculaire (16%) ou supraventriculaire (10%). En décembre 2016, 62,5% des patients étaient décédés. Après une analyse multivariée, l'utilisation préalable de bêtabloqueurs (RR 0,61 [IC95% 0,41 0,89] p=0,01) et la réalisation initiale d'une exploration angiocoronarographique (RR 0,57 [IC95% 0,38 0,86] p=0,007) étaient des facteurs protecteurs associés à la survie à LT. L'âge (RR 1,02 par an [IC95% 1,01 1,04] p<0,001), le nombre d'amines utilisées (RR 1,45 pour une de plus [IC95% 1,20 1,75] p<0,001) et l'épuration extra-rénale (RR 1,66 [IC95% 1,09 2,55] p=0,02) étaient associés à une surmortalité à LT.
- (e) Conclusion La mortalité du CC demeure importante concernant plus de la moitié des patients à LT. L'utilisation préalable de bêtabloqueurs et la réalisation initiale d'une coronarographie sont associées à une meilleure survie alors que l'âge, l'insuffisance rénale et l'utilisation d'amines semblent aggraver le pronostic.

TITRE EN ANGLAIS: Predictive factors of long-term mortality and place of comorbidities in cardiogenic shock.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS: Choc cardiogénique, facteurs pronostiques, mortalité à long terme

## INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Clément DELMAS