

ANÉMIE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

E. NELLESSEN (1), L. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : La prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population est sans cesse croissante. Un certain degré d'anémie lui est fréquemment associé, surtout dans les formes sévères. L'équation de Fick illustre très bien la relation entre anémie et insuffisance cardiaque. La physiopathologie fait intervenir les concepts de syndrome cardio-rénal et de résistance à l'érythropoïétine. La présence d'une anémie est associée à un mauvais pronostic chez l'insuffisant cardiaque. Il est toutefois trop tôt pour savoir avec certitude si elle représente un simple marqueur de sévérité ou si une prise en charge thérapeutique spécifique, notamment par injection sous-cutanée d'érythropoïétine est susceptible d'apporter un bénéfice en termes de morbidité et de mortalité. Les recommandations actuelles prônent simplement la recherche et la correction des causes secondaires lorsqu'une anémie est objectivée en présence d'insuffisance cardiaque.

MOTS-CLÉS : Anémie - Erythropoïétine - Insuffisance cardiaque - Syndrome cardio-rénal

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) représente l'aboutissement de toutes les cardiopathies. Sa prévalence est sans cesse croissante en raison, d'une part, du vieillissement de la population et, d'autre part d'une meilleure prise en charge de l'ensemble des pathologies cardiaques et, en particulier, de l'infarctus du myocarde. Le taux de mortalité de l'IC est important, évalué à 50 % 4 ans après le diagnostic et dépassant même cette valeur à un an dans les stades avancés (1). Le traitement de l'IC est multiple : médicamenteux, chirurgical, technologique. La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques est essentielle et l'anémie qui accompagne fréquemment les pathologies chroniques, dont fait partie l'IC, en est une. L'OMS définit l'anémie par un taux d'hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme. Anémie et IC ont en commun la symptomatologie qu'elles entraînent à savoir diminution de la capacité d'effort et fatigue. Par conséquent, l'association des deux ne fait qu'aggraver ces symptômes (2). L'équation de Fick utilisée régulièrement en pratique clinique pour l'évaluation du débit cardiaque à partir de la consommation et des concentrations artériovoineuses en oxygène illustre très bien les conséquences d'une anémie lorsqu'elle est associée à l'IC : on observe en effet que la consommation d'oxygène (VO₂) et, donc, la capacité d'effort diminuent lorsque le taux d'hémoglobine chute.

(1) Résident-Spécialiste, (2) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège

ANEMIA AND HEART FAILURE

SUMMARY : The prevalence of heart failure is increasing. Anemia is often present, particularly in severe cases. The Fick equation illustrates the relationship between anemia and heart failure. The concepts of cardiorenal syndrome and erythropoietin resistance are parts of the physiopathology. Anemia is associated with a bad prognosis in heart failure. Nevertheless, it is too early to know precisely whether anemia represents a simple marker of severity or if specific treatment, especially with erythropoietin, is useful in terms of morbidity and mortality. Current guidelines recommend the correction of secondary causes when anemia is present in a heart failure patient.

KEYWORDS : Heart failure - Anemia - Erythropoietin - Cardiorenal syndrome

PRÉVALENCE DE L'ANÉMIE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La prévalence de l'anémie dans l'IC est extrêmement variable d'une étude à l'autre, de 4 à 55 % selon la population étudiée et la définition de l'anémie utilisée (3).

Elle augmente avec le degré d'insuffisance cardiaque comme en témoigne une étude de Silverberg et coll. (4) (fig. 1). Anand et coll. ont également montré que le taux d'hémoglobine évolue de manière inversement proportionnelle au degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque (5) (fig. 2).

Le taux d'hémoglobine moyen chez les insuffisants cardiaques hospitalisés est de 12 g/dl (6).

Les patients insuffisants cardiaques et anémiques ont tendance à être plus âgés, plutôt du sexe féminin, avec une histoire d'insuffisance rénale ou d'hypertension artérielle (7).

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANÉMIE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'anémie associée à l'IC est généralement normocytaire et normochrome avec des réserves

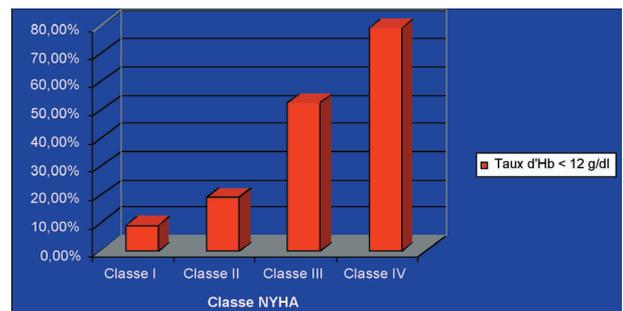


Figure 1 : La prévalence de l'anémie augmente avec le degré d'insuffisance cardiaque. D'après Silverberg et coll. (4)

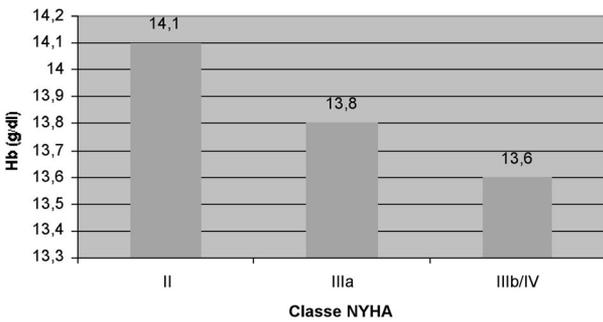


Figure 2 : Le taux d'hémoglobine évolue de manière inversement proportionnelle au degré de sévérité de l'IC. D'après Anand et coll. (5)

martiales et vitaminiques normales (7). Différents facteurs comme l'hémodilution, l'ischémie rénale, le syndrome inflammatoire, un déficit relatif en érythropoïétine, le traitement médicamenteux de l'IC, la malnutrition et l'hypoperfusion médullaire peuvent y contribuer. La physiopathologie de cette anémie fait appel à deux théories qui sont complémentaires.

Le syndrome cardio-rénal (fig. 3) d'abord décrit par Silverberg (8) implique un lien étroit entre anémie, fonction cardiaque et fonction rénale. En effet, l'hypoxie tissulaire entraînée par l'anémie est responsable d'une réaction en chaîne aboutissant à l'accroissement de l'activité orthosympathique et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone susceptible d'aggraver l'IC. Cette aggravation est elle-même responsable d'une dégradation de la fonction rénale favorisant l'accroissement du degré de sévérité de l'anémie (fig. 3).

Le concept de résistance à l'érythropoïétine a d'abord été décrit chez les insuffisants rénaux

chroniques où il se rencontre chez 10 % des patients et est attribué, en général, à un déficit en fer, un syndrome inflammatoire ou une dialyse insuffisante (9).

Chez l'insuffisant cardiaque, le taux d'érythropoïétine est souvent normal, voire élevé car le rein hypoperfusé et hypoxique augmente sa production d'érythropoïétine.

Ce concept est comparable à celui décrit avec l'insuline chez certains patients diabétiques de type 2. Chez l'insuffisant cardiaque, la résistance à l'érythropoïétine est liée à la malnutrition et l'inflammation qui accompagnent ce syndrome.

Enfin, la moëlle osseuse intervient également de manière prépondérante dans les mécanismes de l'anémie chez l'IC en diminuant la production de globules rouges en réponse à différents facteurs (fig. 4).

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ANÉMIE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

C'est en 1987 que l'anémie est pour la première fois reconnue comme facteur de risque indépendant de décompensation cardiaque (10). Depuis lors, de nombreuses études ont montré le caractère péjoratif de l'anémie chez les insuffisants cardiaques.

En 1998, une analyse portant sur la population de Framingham montre qu'une diminution du taux d'hématocrite entraîne un risque accru d'apparition d'une IC symptomatique (11). En 2000 et 2004, l'analyse de deux grandes études (12,13) suggère que l'hématocrite représente un facteur de risque indépendant de mortalité chez l'insuffisant cardiaque. En 2002, on montre chez

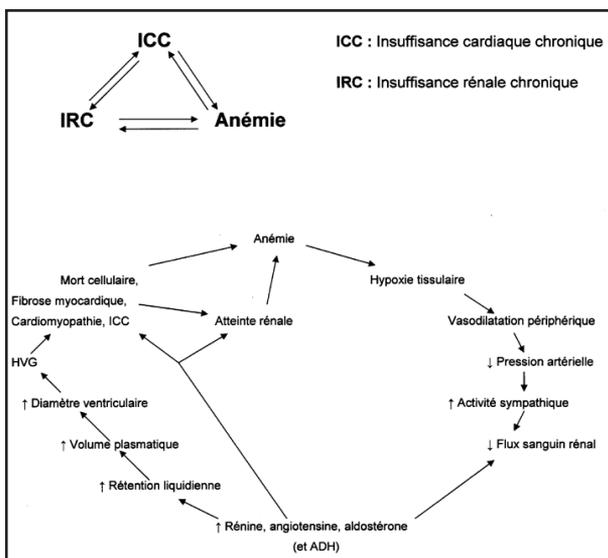


Figure 3 : Le syndrome cardio-rénal

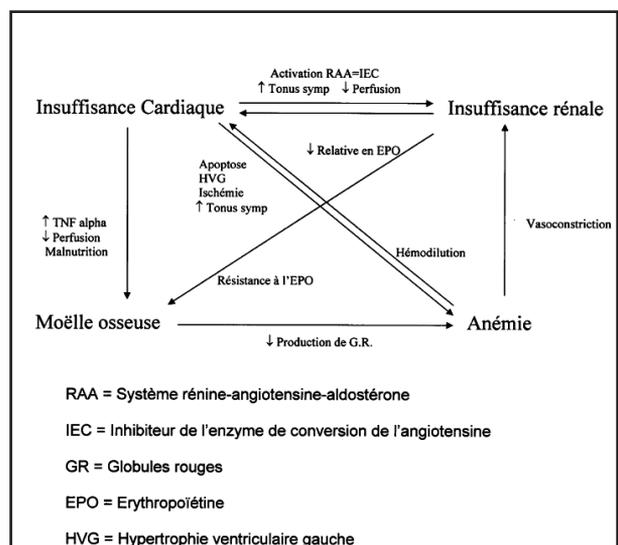


Figure 4 : Le syndrome «cardio-médullo-rénal»

des patients en attente de transplantation cardiaque que l'anémie est associée à un mauvais pronostic, une diminution de la capacité fonctionnelle et une mauvaise hémodynamique (14). En 2003, une analyse de l'étude Optime-CHF confirme que l'anémie augmente la morbidité et la mortalité de l'IC avec 12 % de risque supplémentaire de décès ou de réhospitalisation à 60 jours pour chaque réduction de 1 g/dl du taux d'hémoglobine (15).

C'est sur base de ces données qu'est né l'intérêt potentiel du traitement de l'anémie chez les insuffisants cardiaques.

TRAITEMENT DE L'ANÉMIE ASSOCIÉE À L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

Les différentes érythropoïétines utilisées en pratique médicale sont des formes humaines recombinantes (rHuEPO) dont la première synthèse remonte à 1985. La première application clinique date de 1986 pour traiter l'anémie des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (16). Il s'agit de glycoprotéines de 165 acides aminés qui ne diffèrent entre elles que par leur «pattern» de glycosylation. On distingue l'Epoïétine a (Eprex®), b (Neorecormon®) et W ainsi que la Darbépoïétine a (Aranesp®) qui se distingue des précédentes par une demi-vie prolongée en raison d'une hyperglycosylation. C'est la voie d'administration sous-cutanée qui est utilisée car son efficacité est supérieure à la voie intraveineuse pour des posologies identiques en dépit d'une biodisponibilité diminuée de moitié. L'érythropoïétine agit par inhibition de l'apoptose des précurseurs médullaires, augmentation de leur prolifération et de leur différenciation en cellules érythroïdes. Des récepteurs à l'érythropoïétine ont été mis en évidence au niveau du cœur (effet direct sur la fonction du muscle cardiaque et sur la croissance des myocytes), de l'endothélium (amélioration de la fonction endothéliale), du cerveau et de la rétine (17).

ÉRYTHROPOÏÉTINE VERSUS TRANSFUSIONS DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'impact des transfusions est controversé dans l'anémie de l'IC pour diverses raisons : l'administration de poches de sang représente un apport en volume liquidien non souhaité chez les insuffisants cardiaques et comporte un risque infectieux et immunosuppresseur (18, 19). On considère toutefois qu'un hématoците de 30 % est souhaitable selon un consensus d'experts et les transfusions sanguines sont donc parfois

requises en situation aiguë ou en cas d'anémie sévère. L'utilisation d'érythropoïétine est considérée comme plus avantageuse dans les autres cas. Les globules rouges produits sont aussi plus jeunes et, donc, plus efficaces en termes de libération d'oxygène.

SUPPLÉMENTS EN FER

Une carence martiale est souvent présente chez les insuffisants cardiaques en raison de la cachexie associée, de la malabsorption, de l'insuffisance rénale et de pertes occultes liées à l'utilisation d'anti-aggrégants plaquettaires ou d'anticoagulants. Les suppléments en fer ont tendance à potentialiser les effets de l'érythropoïétine et permettent, dès lors, d'en réduire la posologie nécessaire. La forme intraveineuse comme le fer sucrose (Venofer®) est généralement très bien tolérée et semble plus efficace que les formes à administration orale (20, 21).

BÉNÉFICES POTENTIELS DU TRAITEMENT DE L'ANÉMIE CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE

Chez les patients dialysés, le traitement de l'anémie par rHuEPO entraîne une diminution de l'hypertrophie du ventricule gauche et de son volume télédiastolique avec un effet bénéfique sur le remodelage, la fraction d'éjection et le débit cardiaque (22). Par ailleurs, les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Si l'on considère en outre les résultats des différentes études concernant la valeur pronostique de l'anémie associée à l'insuffisance cardiaque, il devient logique de tester l'effet d'un traitement.

La première étude publiée par Silverberg et coll. en 2000 porte sur 26 patients en insuffisance cardiaque de stade III et IV (4). L'anémie y est définie par un taux d'hémoglobine < 12 g/dl indépendamment du sexe et le suivi est de 1 an. Un traitement par érythropoïétine à raison de 2000 U en administration sous-cutanée une fois par semaine est associé à du fer par voie intraveineuse (200 mg/semaine). Un effet bénéfique est retrouvé sur le taux d'hémoglobine, la classe NYHA, le nombre d'hospitalisations, les besoins en diurétiques et la fraction d'éjection du ventricule gauche. Il s'agit toutefois d'interpréter ces résultats avec prudence dans la mesure où cette étude est monocentrique, non randomisée, sans groupe contrôle et porte sur un petit effectif. En outre, l'interprétation de paramètres comme la classe NYHA et les besoins en diurétiques est subjective.

Une deuxième étude publiée par le même auteur porte cette fois sur 32 patients en classe III

et IV de la NYHA, avec un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 11,5 g/dl. Ils ont été randomisés en un groupe contrôle (16 patients) et un groupe traité par érythropoïétine sous-cutanée associée à du fer par voie intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine minimum de 12,5 g/dl (23). Les résultats sont à nouveau en faveur du groupe traité mais il s'agit encore d'une étude à petit effectif, ouverte, comportant des paramètres dont l'interprétation est subjective.

Une troisième étude publiée par l'équipe de Donna Mancini en 2003 porte sur 23 patients en classe III et IV de la NYHA avec un hémocrite inférieur à 35 %, une créatinine sérique inférieure à 2,5 mg/dl et un taux d'érythropoïétine inférieur à 100 mU/ml (24). Ils ont été randomisés en un groupe contrôle (8 patients) et un groupe traité par érythropoïétine sous-cutanée, fer per os et acide folique pour une durée de trois mois ou avec l'objectif d'atteindre un taux d'hémocrite supérieur ou égal à 45 %. Cette fois, c'est l'effet sur la capacité d'effort qui a été essentiellement évalué. A nouveau, il s'agit d'une étude à petit effectif. Notons en outre une définition différente de l'anémie et la prise orale de fer associé à de l'acide folique.

RISQUES POTENTIELS DE LA CORRECTION DE L'ANÉMIE PAR ÉRYTHROPOÏÉTINE CHEZ LES INSUFFISANTS CARDIAQUES

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables d'effets délétères lors du traitement de l'anémie par érythropoïétine chez l'insuffisant cardiaque.

Une étude canadienne publiée en 1995 a montré un besoin accru en antihypertenseurs avec aggravation de l'hypertension artérielle chez 20 à 30 % des patients dialysés traités par érythropoïétine (25).

L'administration d'érythropoïétine est responsable d'une augmentation de l'activation plaquettaire et de la viscosité sanguine, du taux de protéine C et S et de la libération endothéliale d'endothéline potentiellement responsable d'un risque accru de thromboses (26).

QUESTIONS NON RÉSOLUES

Le pronostic des patients souffrant d'IC est plus sombre lorsqu'une anémie est présente. Toutefois, l'intérêt d'un traitement spécifique reste à prouver, car les études dont nous disposons sont souvent rétrospectives ou à effectif insuffisant. En effet, l'anémie pourrait n'être qu'un marqueur de sévérité ou d'association à une plus grande comorbidité.

Par ailleurs, le taux d'hémoglobine optimal à atteindre chez l'insuffisant cardiaque, l'augmentation appropriée du taux d'hémoglobine, le meilleur choix thérapeutique concernant les érythropoïétines et le meilleur schéma thérapeutique restent à déterminer.

RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET AVENIR

Lorsqu'une anémie est mise en évidence chez un patient souffrant d'IC, il est actuellement recommandé d'en rechercher la cause et de traiter celle-ci. L'érythropoïétine semble évidemment prometteuse dans cette indication, mais ne peut encore être recommandée de manière formelle. En effet, il faut se souvenir que certaines options thérapeutiques envisagées dans l'IC (traitement inotrope positif chronique, anti-TNF α) semblaient également favorables jusqu'à ce que des études à large échelle créent la désillusion (27, 28).

Plusieurs analyses prospectives sont donc en cours notamment pour montrer la prévalence et l'incidence de l'anémie associée à l'IC (29), une étude de phase 2 utilisant la Darbépoïétine a également été initiée pour évaluer l'intérêt de cette molécule dans cette indication. L'effet direct de l'érythropoïétine sur le cardiomyocyte (récepteurs à l'érythropoïétine, propriétés anti-inflammatoires et anti-apoptotiques) est en cours d'évaluation (30). L'érythropoïétine semble également bénéfique sur les phénomènes d'ischémie-reperfusion chez la souris mais l'intérêt chez l'homme n'a pas été étudié (31).

CONCLUSIONS

Les patients souffrant d'IC présentent fréquemment un certain degré d'anémie. Sa prévalence et sa sévérité augmentent avec la classe fonctionnelle NYHA. Des analyses rétrospectives de grandes études portant sur l'IC révèlent que la présence d'anémie est associée à une plus grande morbi-mortalité. Simple marqueur de sévérité ou véritable facteur de mauvais pronostic, l'anémie mérite d'être corrigée lorsqu'une cause secondaire en est responsable. Quelques petites études prospectives se sont penchées sur l'intérêt du traitement de l'anémie des insuffisants cardiaques par injection sous-cutanée d'érythropoïétine et, bien que prometteuse, il est trop tôt pour recommander cette approche thérapeutique. Il faudra attendre les résultats d'études à plus large échelle pour connaître la véritable importance que l'on peut attribuer à la correction systématique de l'anémie des insuffisants cardiaques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al.— Is the prognosis of heart failure improving ? *Eur J Heart Fail*, 1999, **1**, 229-241.
2. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP et al.— Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol*, 2003, **91**, 888-891.
3. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA et al.— Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**, 959-966.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al.— The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**, 1737-1744.
5. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J et al.— Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*, 2004, **110**, 149-154.
6. Haber HL, Leavy JA, Kessler PD et al.— The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 353-8.
7. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW.— Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes : insights from a cohort of 12065 patients with new onset heart failure. *Circulation*, 2003, **107**, 223-225.
8. Silverberg DS.— Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, (Suppl 2), 7-12.
9. MacDougall IC, Cooper AC.— Erythropoietin resistance : the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, (Suppl 11), 39-43.
10. Kannel WB.— Epidemiology and prevention of cardiac failure : Framingham study insights. *Eur Heart J*, 1987, **8**, (Suppl F), 23-26.
11. Kannel WB.— Epidemiology and prevention of cardiac failure : Framingham study insights. *Eur Heart J*, 1998, **8**, 23-29.
12. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G et al.— Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**, 955-962.
13. Sharma R, Francis DP, Pitt B et al.— Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure : a substudy of the Elite II trial. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 1021-1028.
14. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al.— Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**, 1780-1786.
15. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD et al.— Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 2003, **92**, 625-628.
16. Winearls CG.— Recombinant human erythropoietin : 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, (Suppl 2), 3-8.
17. Magnanti M, Gandini O, Giuliani L et al.— Erythropoietin expression in primary rat Sertoli and peritubular myoid cells. *Blood*, 2001, **98**, 2872-2874.
18. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT.— Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med*, 1992, **116**, 393-402.
19. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al.— Transfusion medicine : first of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 438-447.
20. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J.— Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis*, 1995, **26**, 41-46.
21. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J et al.— A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, 1996, **50**, 1694-1699.
22. Goldberg N, Lundin AP, Delano B et al.— Changes in left ventricular size, wall thickness and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J*, 1992, **124**, 424-427.
23. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al.— The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron : a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**, 1775-1780.
24. Mancini DM, Katz SD, Lamanca J et al.— Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, 2003, **107**, 294-299.
25. Mann JF.— Hypertension and cardiovascular effects—long-term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 80-84.
26. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS et al.— Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, **7**, 235-239.
27. Felker GM, O'Connor CM.— Inotropic therapy for heart failure : an evidence-based approach. *Am Heart J*, 2001, **142**, 393-401.
28. Louis A, Cleland JG, Crabbe S et al.— Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure : highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail*, 2001, **3**, 381-387.
29. Adams KF, Patterson JH, Pina I et al.— STAMINA-HFP (Study of Anemia in a Heart Failure Population) registry : rationale, design and patient characteristics. *J Card Failure*, 2003, **9**, 73.
30. Masuda S, Nagao M, Sasaki R.— Erythropoietic, neutrophilic and angiogenic functions of erythropoietin and regulation of erythropoietin production. *Int J Hematol*, 1999, **70**, 1-6.
31. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J et al.— A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest*, 2003, **112**, 999-1007.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège