



J.P. MONASSIER
Service de Cardiologie,
Hôpital Emile Muller, MULHOUSE.

Anémie chronique et syndromes coronaires aigus

Le taux d'hémoglobine et/ou d'hématocrite à l'admission d'un patient présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) doit faire partie des paramètres biologiques à prendre en compte tant sur le plan du pronostic que sur celui de la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre.

Une anémie est définie par un taux d'hémoglobine égal ou inférieur à 13 g/dL chez l'homme et à 12 g/dL chez la femme.

Les patients initialement anémiques sont plus souvent de sexe féminin, diabétiques et âgés. Il ont très souvent une fonction rénale perturbée.

De nombreuses études démontrent que les patients anémiques ont une survie à court et moyen termes significativement inférieure aux autres. A l'exception des anémies très sévères, la transfusion systématique n'a pas apporté, au contraire, de bénéfice et ne doit être que le fruit d'une décision cas par cas.

Cet article, pour des raisons de clarté, n'abordera pas les conséquences hémorragiques des traitements antithrombotiques indispensables dans les SCA, mais il est évident qu'une anémie initiale doit être considérée dans le cadre du choix de tels traitements, y compris dans l'indication de revascularisation.

Lors de l'admission d'un patient pour syndrome coronaire aigu (SCA) possible ou certain, on prête attention en premier lieu aux marqueurs de lyse cellulaire et notamment à la troponine. Depuis quelques années toutefois, on complète cette approche biologique en examinant la glycémie d'admission dont l'élévation est un marqueur de pronostic péjoratif, la créatinine et sa clairance dont l'élévation de l'une et l'abaissement de la seconde sont à la fois un marqueur de risque et un appel à précautions en cas de stratégie invasive, et enfin la CRP dont l'élévation au-delà de 10 favorise la thrombose de stents.

La numération sanguine attire moins l'attention. Pourtant, des travaux antérieurs ont montré qu'une hyperleucocytose était également un marqueur pronostique négatif. Le rôle de l'anémie initiale, mis récemment en lumière dans l'insuffisance cardiaque, est moins dans les esprits concernant les SCA (en dehors du classique "angor anémique"). C'est ce dernier point qui sera analysé ici.

Face à un SCA, le cardiologue est concerné par l'existence d'une anémie pour plusieurs raisons :

- sa valeur pronostique à l'admission du patient et à sa sortie,
- les complications hémorragiques des stratégies invasives,
- les complications hémorragiques des traitements antithrombotiques au long cours.

Seul sera étudié le rôle pronostique de l'anémie chronique au cours des SCA, ses implications physiopathologiques et pratiques, en sachant bien entendu que le cardiologue interventionnel tiendra compte d'une anémie sévère dans sa stratégie.

■ DÉFINITION DE L'ANÉMIE

Elle varie d'une publication à l'autre, mais la classification de la World Health Organization (WHO) [1] est la plus souvent retenue. Elle considère comme anémiques les hommes dont l'hémoglobine (Hb) est inférieure à 13 g/dL et inférieure à 12 g/dL chez les femmes. Lee [2] considère comme sévères les

Auteur	Population	Type de SCA	Incidence globale %	Hommes %	Femmes %
Nikolsky [6]	2082	SCA ST+	12,8	11,9	15,3
Arant [3]	864	SCA ?	-	-	21
Bindra [7]	320	SCA ST+ et ST-	18	18	18
McKechnie [8]	48 851	Angioplastie SCA ou non	22,8	21,7	30,4
Sabatine [9]	39 922	SCA ST+ et ST-	14,5	12,8	19,1
Lee [2]	6 116	Angioplastie SCA ou non	23,0	14,7	40,8
Série personnelle (non publiée)	291	SCA ST+ et ST-	28,1	26,5	31,4

Tableau I : Incidence de l'anémie initiale dans les SCA.

anémies correspondant à moins de 10 g/dL d'Hb et comme modérées celles comprises entre 10 et 12 g/dL. Arant [3] confirme le chiffre limite de 12 g/dL chez la femme et Archbold [4] celui de 12,5 g/dL quel que soit le sexe.

Si on utilise l'hématocrite comme paramètre de mesure, la WHO [1] propose comme valeurs limites 39 % pour les hommes et 36 % pour les femmes. A partir de l'hématocrite, Vaglio [5] considère comme une anémie sévère une valeur inférieure à 33 % et comme une anémie modérée des valeurs comprises entre 33,1 et 39 %.

Comme le montre le **tableau I**, 1/6^e et 1/3 des patients au total présentent, lors de leur admission pour SCA et/ou intervention de revascularisation, une anémie correspondant aux critères de WHO [1] avec pour presque toutes les études une nette prédominance féminine.

■ PROFIL CLINIQUE DES PATIENTS ANEMIQVES

Les patients anémiques ont un profil initial différent des "non anémiques". Dans l'étude CADILLAC [6] (angioplastie primaire dans l'infarctus avec sus-décalage de ST), les patients anémiques sont plus âgés, volontiers diabétiques, hypertendus, avec une fonction rénale moins bonne et rarement fumeurs. Il s'agit le plus souvent de femmes. Dans le travail de Sabatine [9] qui concerne 25 419 patients présentant un SCA ST-, les patients ayant une Hb < 13 g/dL sont également plus âgés, plus souvent de sexe féminin, plus souvent diabétiques et moins souvent fumeurs. Dans cette étude, la dysfonction rénale est également plus fréquente de façon significative. Arant [3] a montré que, chez les femmes se présentant à l'hôpital pour une douleur thoracique évocatrice d'angor, la présence d'une anémie était souvent associée à un syndrome inflammatoire, à une plus grande

fréquence de l'obésité abdominale, à une utilisation moindre des statines et à des lésions coronaires plus sévères.

■ VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ANEMIE INITIALE

Dans CADILLAC encore [6], les anémiques ont une morbi-mortalité plus élevée à 30 jours et à 1 an (respectivement 5,8 vs 1,5 % p < 0,0001 et 9,4 vs 3,5 % p < 0,0001). En analyse multivariée, l'anémie initiale est un facteur indépendant de mortalité (RR = 3,2; p = 0,048). Ces patients développent significativement plus de complications hémorragiques pendant l'hospitalisation et en conséquence exigent plus souvent des transfusions sanguines.

Dans un travail monocentrique portant sur 193 hommes admis pour un SCA, Cavusoglu [10] montre que les patients ayant une Hb initiale < 13 g/dL ont une survie sans événements à 2 ans de 64 % contre 81 % pour les autres (p = 0,0065). Le risque d'insuffisance cardiaque est également d'autant plus élevé que l'Hb est basse [4], avec un taux de 14,2 % pour le quartile le plus bas contre 4,4 % (p < 0,0005) pour le quartile le plus élevé. Sabatine [9] met en évidence une courbe en J avec une mortalité élevée aux deux extrêmes des valeurs d'Hb, une mortalité minimale pour une valeur de 14 g/dL qui augmente de part et d'autre de ce chiffre.

Cette valeur pronostique de l'anémie initiale se retrouve également chez tous les patients traités par angioplastie au cours ou non d'un SCA, la mortalité à 1 an passant de 1,7 % chez les patients ayant une Hb > 12 g/dL à 12,8 % pour des valeurs inférieures à 10 g/dL. Cette évolution est retrouvée par McKechnie [8] avec un risque relatif de mortalité hospitalière dans une population de patients angioplastiés toutes indications confondues de 2,29 (p < 0,0001).

■ VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ANÉMIE EN FIN D'HOSPITALISATION

La numération en fin d'hospitalisation joue également un rôle pronostique. Vaglio [5] a étudié le pronostic vital à 2 ans de 1 038 patients ayant présenté un SCA en fonction de l'hématocrite mesuré à la fin d'hospitalisation. Il constate que la survie est d'autant plus faible que l'anémie est importante : les chiffres sont respectivement de 95,8 % de survie quand l'hématocrite est normal, de 91,2 % en cas d'anémie modérée et de 81,5 % si l'anémie est sévère. En analyse multivariée, le risque relatif est de 1,57 en cas d'anémie modérée et de 2,46 en cas d'anémie sévère.

■ ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il y a plusieurs raisons physiologiques pour suspecter les effets délétères d'une anémie chronique sur la fonction cardiaque et l'endothélium artériel [11]. Une anémie chronique entraîne une augmentation du débit cardiaque ; avec le temps, ce phénomène conduit à une dilatation ventriculaire, une hypertrophie pariétale et un remodelage artériel qui favorise la survenue d'athérome.

Par ailleurs, l'ischémie myocardique secondaire étant soit à une réduction du flux coronaire, soit à une augmentation des besoins en oxygène, soit aux deux, il est évident qu'une anémie aggrave l'ischémie myocardique en diminuant le facteur "apports".

Augmentation du débit cardiaque, modification délétère des conditions de charge, diminution des apports en oxygène sont autant de paramètres qui font que lorsqu'une plaque se déstabilise, les conséquences myocardiques en seront plus sévères. Enfin, l'anémie seule lorsqu'elle est importante peut déclencher un tableau clinique de SCA pour peu que se surajoutent une HVG, une modification de la microcirculation, une accélération de la fréquence cardiaque, cela en présence ou non de sténoses des artères épicaudiques [11]. Le lien entre anémie chronique et inflammation chronique a été plus récemment évoqué [3]. Le taux plus élevé chez ces patients de différentes cytokines comme le TNF-alpha, l'interleukine-6 et l'interféron peut avoir une conséquence directe sur l'intégrité endothéliale.

Enfin, dans certaines formes d'anémies avec composante hémolytique, la présence d'hémoglobine plasmatique libre peut inhiber l'action du NO [12, 13].

■ CONSEQUENCES PRATIQUES

Elles sont de deux ordres : faut-il corriger systématiquement cette anémie et si oui comment ? Comment prendre en compte l'anémie en cas de SCA dans le cadre d'une stratégie invasive ?

Transfuser un patient présentant un SCA et une anémie sévère chronique peut être un réflexe. Encore faut-il démontrer que ce geste aura un effet favorable sur le pronostic immédiat du patient. D'une façon générale, les transfusions sont considérées comme excessives au sein des unités de soins intensifs (à l'exception des hémorragies sévères) et peuvent avoir des effets délétères à court et plus long termes [14]. Rao [15], à partir d'un collectif de 24 112 patients inclus dans 3 essais cliniques concernant les thrombolytiques et les anti-GP IIb/IIIa, montre une surmortalité ajustée sur les autres facteurs avec un risque relatif (RR) de décès de 3,94 à 30 jours. L'auteur conclut à la nécessaire prudence quant à l'usage des transfusions dans ce contexte si le patient est cliniquement stable.

Singla [16] insiste sur cette prudence retrouvant un risque de mortalité majoré chez les patients admis pour un SCA sans sus-décalage de ST et présentant une anémie chronique. Le RR de mortalité à 30 jours, ajusté en fonction d'autres facteurs (œdème pulmonaire, hypotension, élévation de la tropo-nine) est de 2,57 ($p < 0,001$) chez les patients transfusés.

Wu [17] propose une attitude dictée par la gravité de l'anémie initiale. Il démontre que chez des patients de 65 ans ou plus (qui sont donc les plus fréquemment anémiques) et admis pour un SCA avec sus-décalage de ST, la mortalité à 30 jours est significativement diminuée par la transfusion lorsque l'hématocrite initial est inférieur à 33 % (RR de 0,22 pour les valeurs les plus basses – 5 à 24 % – jusqu'à 0,69 pour les valeurs intermédiaires – 30 à 33 %). Les données de ce travail sont rapportées dans le **tableau II** ci-dessous.

Hématocrite %	RR non ajusté (IC)	RR ajusté * (IC)
5,0-24,0	0,37 (0,23-0,59)	0,22 (0,11-0,45)
24,1-27,0	0,42 (0,31-0,56)	0,48 (0,34-0,69)
27,1-30,0	0,49 (0,40-0,61)	0,60 (0,47-0,76)
30,1-33,0	0,62 (0,51-0,76)	0,69 (0,53-0,89)
33,1-36,0	1,01 (0,83-1,23)	1,13 (0,89-1,44)
36,1-39,0	1,43 (1,16-1,77)	1,38 (1,05-1,80)
39,1-48,0	1,66 (1,40-1,97)	1,46 (1,18-1,81)

*Ajustement en fonction des données cliniques, de la localisation de l'infarctus, d'une stratégie invasive, de l'utilisation d'aspirine et de bêtabloquants.

Tableau II.

- Une anémie est constatée dès l'admission pour SCA chez 10 à 25 % des patients.
- Elle doit être prise en compte parmi les autres paramètres biologiques initiaux au même titre que la troponine, la glycémie, la CRP, la créatinine, ainsi que l'existence d'une poly-nucléose.
- Elle est plus fréquente chez la femme et son incidence augmente avec l'âge, le diabète et une dysfonction rénale.
- Elle a une valeur pronostique péjorative tant sur le plan de la mortalité que des autres événements cliniques graves.
- Elle affecte à la fois les facteurs de consommation d'oxygène et la fonction endothéliale.
- Elle est souvent associée à une élévation des marqueurs de l'inflammation.
- Son intégration dans la stratégie thérapeutique n'est pas codifiée.
- L'utilisation des transfusions sanguines ne doit être envisagée que dans les cas les plus sévères.
- L'intérêt de l'utilisation précoce de l'érythropoïétine est en cours d'étude.

Mortalité à 30 jours en fonction de l'hématocrite initial et de l'utilisation de transfusions sanguines [17].

Sachant enfin que, par ailleurs, les patients anémiques ont un plus mauvais pronostic en cas d'angioplastie [8], le cardiologue interventionnel devra aviser au cas par cas en fonction du niveau de risque coronarien du patient, et l'indication de transfusion devra être sélective.

Quant à l'utilisation de l'érythropoïétine chez ces patients, elle pourrait présenter un intérêt (hématopoïétique mais aussi anti-apoptotique) qui mérite d'être testé chez l'Homme après des études encourageantes chez l'animal [18].

■ CONCLUSION

La présence d'une anémie chronique à l'admission d'un patient présentant un SCA est fréquente, ce d'autant plus qu'il s'agit d'une personne de sexe féminin, d'une personne âgée, diabétique et avec une dysfonction rénale.

Ce paramètre est un marqueur de mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité. Sa prise en compte dans la gestion thérapeutique du patient pose des problèmes difficiles, la transfusion ne montrant un effet bénéfique que dans les formes les plus graves. ■

Bibliographie

1. World Health Organization. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1968; 405: 33-7.
2. LEE PC, KINI AS, AHSAN C, FISHER E, SHARMA SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 541-6.
3. ARANT CB, WESSEL TR, OLSON MB *et al.* Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 2009-14.
4. ARCHBOLD RA, BALAMI D, AL-HAJIRI A *et al.* Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J*, 2006; 152: 1091-5.
5. VAGLIO J, SAFLEY DM, RAHMAN M *et al.* Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 496-9.
6. NIKOLSKY E, AYMONG ED, HALKIN A *et al.* Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 547-53.
7. BINDRA K, BERRY C, ROGERS J *et al.* Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM*, 2006; 99: 851-62.
8. MC KECHNIE RS, SMITH D, MONTOYE C *et al.* Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2004; 110: 271-7.
9. SABATINE MS, MORROW DA, GIUGLIANO RP. Association of haemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2005; 111: 2042-9.
10. CAVUSOGLU E, CHOPRA V, GUPTA A, CLARK LT, ENG C, MARMUR JD. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 580-4.
11. SARNAK MJ, TIGHIOUART H, MANJUNATH G, MACLEOD B *et al.* Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 27-33.
12. SCHECHTER AN, GLADWIN MT. Hemoglobin and the Paracrine and Endocrine functions of Nitric Oxide. *New Engl J Med*, 2003; 348: 1483-5.
13. REITER CD, WANG X, TANUS-SANTOS JE *et al.* Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability. *Nat Med*, 2002; 8: 1383-9.
14. RAGHAVAN M, MARIK PE. Anemia, allogenic transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest*, 2005; 127: 295-307.
15. RAO SV, JOLLIS JG, HARRINGTON RA *et al.* Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 2004; 292: 1555-62.
16. SINGLA I, ZAHID M, GOOD CB, MACIOCE A, SONEL AF. Impact of blood transfusions in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1119-21.
17. WU WC, RATHORE SS, WANG Y, RADFORD MJ, KRUMHOLZ HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1230-6.
18. LIPSIC E, SCHOEMAKER RG, VAN DER MEER P *et al.* Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia. From bench to bedside. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2161-7.