

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : le rôle des comorbidités

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée est un enjeu cardiologique très important par sa fréquence et ses conséquences en termes de morbi-mortalité et de coût engendré pour l'Assurance maladie. Certaines comorbidités, définies comme une pathologie chronique simultanée chez un même patient, sont très fréquentes et participent probablement en partie au développement de ce syndrome. C'est le cas de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité.

D'autres comorbidités, elles aussi fréquentes, en constituent clairement un facteur de risque. Il s'agit de l'insuffisance rénale chronique et de la bronchopathie chronique obstructive (BPCO). D'autres enfin, comme l'anémie, constituent au minimum un marqueur de risque. Toutes doivent être recherchées et prises en compte, car elles peuvent modifier la prise en charge mais, surtout, parce qu'elles sont associées à un pronostic moins bon.



→ N. LAMBLIN

Clinique de Cardiologie,
Pôle des Maladies Cardiovasculaires
et Pulmonaires, CHRU de LILLE.
Faculté de Médecine, Université de
Lille 2, Inserm UMR 744,
Institut Pasteur, LILLE.

L'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée est, depuis plus d'une décennie, un problème cardiologique quotidien. Il s'agit d'un problème de cardiologie hospitalière (publique et privée) en raison des nombreuses décompensations aiguës, mais également de cardiologie ambulatoire en raison de la fréquence des patients atteints (avec dyspnée chronique et/ou antécédent d'hospitalisation pour décompensation). Quelles que soient les études (essais thérapeutiques, registres et/ou enquêtes épidémiologiques), les comorbidités sont fréquentes. Ainsi, dans le registre européen EORP Pilot, 74 % des patients ont au moins une comorbidité [1]. Certaines sont tellement fréquentes que l'on peut se demander s'il s'agit "seulement" de comorbidités (au sens littéral, autres pathologies souvent chroniques, concomitantes, c'est-à-dire présentes simul-

tanément chez un même patient) ou si elles ne participent pas directement (c'est-à-dire si elles ne représentent pas un facteur de risque, voire une condition nécessaire) au syndrome de l'IC à FEVG préservée.

Qu'il s'agisse d'une comorbidité "fortuite", car pathologie fréquente, ou d'un authentique facteur de risque de l'IC à FEVG préservée, ces comorbidités perturbent parfois la prise en charge et aggravent souvent le pronostic. Nous verrons donc, pour les comorbidités les plus souvent observées chez les patients atteints d'IC à FEVG préservée, quels sont les données épidémiologiques et les liens physiopathologiques potentiels. Ces comorbidités peuvent appartenir à "la sphère" des facteurs de risque cardiovasculaires habituels (hypertension artérielle, diabète, obésité abdominale) ou bien être des pathologies extracardiaques (anémie, insuffisance rénale,

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

bronchopathie chronique ou encore apnée du sommeil).

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est observée, selon les registres et les essais randomisés, chez 55 % (registre de l'Ontario) à 89 % (dans l'essai I-PRESERVE) des patients atteints d'IC à FEVG préservée [2, 3]. L'HTA est l'exemple type d'une pathologie qui est probablement plus un facteur de risque d'IC à FEVG préservée (voire le principal facteur de risque) qu'une simple comorbidité. L'HTA ancienne et/ou insuffisamment maîtrisée entraîne, en raison de l'élévation de la post-charge qu'elle représente pour le ventricule gauche (VG), un remodelage progressif du ventricule gauche de type concentrique, avec ou sans hypertrophie pariétale. Ce remodelage anatomique est progressivement associé à une augmentation de la rigidité myocardique responsable d'une dysfonction diastolique passive (trouble de compliance) du VG. Cette augmentation de la rigidité comporte une composante intracellulaire essentiellement par dysfonction de la titine et une composante extracellulaire par l'existence d'une fibrose interstitielle.

Parallèlement aux conséquences sur le VG, l'HTA augmente la rigidité vasculaire des gros troncs artériels (augmentation de l'élastance artérielle) par prolifération cellulaire de la média, mais aussi, et surtout, par fibrose interstitielle de la paroi artérielle. Contrairement à ce qui se passe au cours du vieillissement physiologique (augmentation proportionnée de l'élastance télésystolique ventriculaire et de l'élastance artérielle), le rapport des deux élastances – appelé couplage ventriculo-artériel – est anormal au cours de l'IC à FEVG préservée. Cette anomalie du couplage ventriculo-artériel est particulièrement présente et associée aux symptômes lors de l'effort. Cela traduit l'incapacité du VG à

s'adapter à cette rigidité artérielle. Par ces mécanismes, l'HTA (et/ou la rigidité artérielle qu'elle entraîne) est probablement le principal facteur causal d'IC à FEVG préservée. Compte tenu de sa présence quasi constante, il est difficile de savoir si l'HTA mal équilibrée aggrave le pronostic de l'IC à FEVG préservée une fois qu'elle est installée. C'est d'autant plus difficile qu'au niveau épidémiologique, la tension artérielle est associée au pronostic en décrivant une courbe en U, puisque dans toutes les études, la mortalité hospitalière et à 1 an est inversement associée aux chiffres de pression artérielle. Cela s'explique par le fait que les chiffres bas de pression artérielle reflètent la diminution du volume d'éjection systolique liée au défaut de remplissage et à l'altération du couplage ventriculo-artériel.

Diabète

Le diabète, surtout de type II, est fréquemment observé chez les patients atteints d'IC à FEVG préservée. La proportion de patients diabétiques déclarée dans les différents registres et essais thérapeutiques se situe aux alentours de 25-30 % (avec des extrêmes allant de 20 % dans l'étude PEP-CHF à 46 % dans le registre new-yorkais rapporté en 2004 [4, 5]). Ce taux atteint 40 % dans les registres de patients hospitalisés pour IC aiguë (registres ADHERE [6] et OPTIMIZE-HF [7]). On observe une augmentation de cette fréquence des patients diabétiques en fonction des années de réalisation des différents registres, suggérant, comme dans la population générale, une augmentation de la prévalence du diabète. Cependant, cette fréquence élevée ne semble pas différente de celle observée au cours de l'IC à FEVG altérée [8, 9]. Il est donc difficile d'affirmer un rôle certain du diabète dans la genèse de ce syndrome. Il a pourtant été montré que le diabète, et plus particulièrement l'hyperglycémie chronique, s'accompagnait d'une hyper-

trophie cellulaire et d'une augmentation de la fibrose interstitielle myocardique. Il est logique de penser qu'à terme, ces anomalies peuvent favoriser un trouble de la fonction diastolique et l'apparition d'une IC à FEVG préservée. En outre, le diabète peut être associé à une augmentation de l'ischémie myocardique par lésions coronaires épicaudiques ou microvasculaires et, enfin, à une dysfonction mitochondriale.

La question de l'impact pronostique du diabète est difficile. En effet, comme dans l'IC à FEVG altérée, il existe probablement un lien important avec l'existence d'une maladie coronaire, avec un impact négatif sur le pronostic quand l'IC est ischémique. Cela rend délicate l'interprétation de cohortes rétrospectives, surtout quand l'IC est à FEVG préservée, cas pour lequel la recherche d'une coronaropathie n'est pas aussi fréquente que lors d'une IC à FEVG altérée. De même, si certaines études retrouvent une augmentation de la mortalité parallèlement à l'existence d'un diabète [10] chez les patients avec IC chronique, cette donnée n'est pas retrouvée dans d'autres études [8,11]. Dans les registres d'IC aiguës également, les données sont discordantes, certaines étant en faveur d'un risque de décès hospitalier ou de décès précoce plus élevé [12], d'autres non [13].

Enfin, s'il est possible que le diabète soit associé à une augmentation des réhospitalisations après un épisode d'IC aiguë [13], il s'agit surtout de réhospitalisations pour motif non cardiovasculaire en cas d'IC à FEVG préservée [8]. La problématique du traitement du diabète de type II dans le contexte de l'IC à FEVG préservée est également complexe, compte tenu du risque plus élevé (surtout théorique chez les patients stables) d'acidose lactique liée à la metformine en cas d'IC (à FEVG préservé ou altéré) et des risques d'aggravation de l'IC liés aux antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones et aux inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Il

semble que les agonistes du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et le tout récent résultat de l'empaglifozine, un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, ne soient pas délétères dans le contexte d'un patient IC. Au final, le choix des molécules antidiabétiques dépasse le cadre de cette mise au point.

Obésité

Contrairement au diabète, l'obésité est beaucoup plus observée au cours de l'IC à FEVG préservée que chez les patients avec IC à FEVG altérée. Dans l'étude d'Ather *et al.* ayant inclus, parmi les vétérans américains (plus de 90 % d'hommes), des patients ambulatoires atteints d'IC, le taux d'obèses (défini par un indice de masse corporelle, ou IMC, ≥ 30 kg/m²) est de 51 % chez les 2843 patients avec IC-FEVG préservée *versus* 34,7 % chez les 6 599 patients avec IC-FEVG altérée [8]. Le taux d'obèses est de 42 % dans le groupe IC-FEVG préservée de l'étude prospective de Mohammed *et al.* [11]. Dans une étude épidémiologique prospective en population générale, l'obésité à l'inclusion apparaît comme un facteur de risque indépendant (risque relatif 1,6) de l'incidence d'une IC à FEVG préservée au cours du suivi [14].

Plus que l'obésité, il est probable que ce soit l'obésité abdominale (donc viscérale) qui constitue un facteur de risque d'IC à FEVG préservée. En effet, l'existence d'un "syndrome métabolique" a été associée à des troubles de la fonction diastolique en échocardiographie, et ce indépendamment de la masse ventriculaire gauche et/ou d'un diabète éventuel [15]. Les adipokines, sécrétées dans la circulation systémique par le tissu adipeux viscéral abdominal (et dont beaucoup sont également pro-inflammatoires), participent au développement des anomalies ventriculaires gauches diastoliques et de la rigidité myocardique. Ce rôle de l'obésité est aussi montré par la régression des anomalies ventriculaires diastoliques à

distance d'une intervention de chirurgie bariatrique avec une perte importante de poids. Il est cependant très difficile de faire la part des effets respectifs de l'obésité abdominale d'un côté, et du diabète et de l'HTA qui lui sont souvent associés de l'autre.

S'il est avéré que l'obésité favorise le risque de développer une IC, son impact sur le pronostic en cas d'IC est plus controversé, plus complexe. Plusieurs travaux montrent même une possible amélioration du pronostic vital, ce qui a donné lieu au terme de "paradoxe de l'obésité" [9]. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ce paradoxe. Parmi celles-ci, il est probable que l'association du poids avec le pronostic de l'IC ne soit pas linéaire, mais décrive une courbe en "U". Ainsi, il a été rapporté que les patients ayant un IMC ≥ 35 avaient un pronostic défavorable, identique aux patients ayant un IMC $< 23,5$ [16].

Insuffisance rénale

En physiologie, le cœur et les reins forment normalement un "couple parfait". Or, depuis de nombreuses années, il est connu que les pathologies du premier s'accompagnent souvent d'une altération de la fonction rénale et que l'insuffisance rénale chronique est, de façon globale, un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire. Ces observations épidémiologiques sont à l'origine du concept de "syndrome cardio-rénal", dont le type dépend de l'organe atteint en premier et du caractère aigu ou chronique de cette atteinte [17]. Il a bien été montré que l'altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) était associée de façon exponentielle au risque de décès toutes causes et de décès cardiovasculaire [18]. Il a aussi été observé, dans le registre HEMO de patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) débutant un programme d'hémodialyse, que 40 % des patients présentaient

des antécédents d'IC congestive [19]. Réciproquement, l'IC est fréquemment associée à une altération du DFG, voire à une insuffisance rénale, ce qui peut expliquer la fréquence élevée de cette association chez les patients IC sévères (pour synthèse [20]).

La fréquence de l'IRC dépend beaucoup de la définition choisie (seuil de créatininémie et/ou de la clairance de la créatinine et formule), de la sévérité de l'IC et du caractère stable ou décompensé de cette insuffisance cardiaque. En revanche, il ne semble pas que l'IRC soit plus fréquente au cours de l'IC à FEVG préservée par rapport à l'IC à FEVG altérée [6, 21]. Néanmoins, récemment, une étude a montré, chez des patients *a priori* indemnes de cardiopathies, que des marqueurs urinaires de dysfonction rénale étaient associés, au cours du suivi, à l'augmentation de survenue d'une IC à FEVG préservée, mais pas à FEVG altérée [14].

De nombreux éléments physiopathologiques peuvent participer au développement de l'IC à FEVG préservée en cas d'IRC. Dès 1995, un travail prospectif de R. Foley *et al.* avait montré, sur une cohorte de patients débutant une épuration extra-rénale, une prévalence très élevée d'antécédents d'insuffisance cardiaque clinique (31 % des patients) et d'hypertrophie ventriculaire gauche en échographie (74 %, dont 30 % présentaient une hypertrophie dite concentrique); seuls 15 % des patients présentaient une diminution de la FEVG [22]. Cette hypertrophie VG n'est qu'en partie dépendante de l'HTA [23]. En plus de ce remodelage VG, les patients avec IRC terminale cumulent souvent l'ensemble des éléments qui concourent au développement de l'IC à FEVG préservée: l'HTA, la rigidité artérielle et l'altération du couplage ventriculo-artériel, favorisées par la fibrose et les calcifications artérielles induites par l'IRC. En outre, l'IRC est aussi associée à une fibrose interstitielle du myocarde [24], potentiellement responsable d'un trouble de compliance

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

important. D'autres anomalies observées au cours de l'IRC peuvent participer au développement de l'IC : les dyslipidémies et les anomalies inflammatoires induites par l'IRC, le stress oxydant, l'anémie et le défaut d'utilisation du fer [9]. Enfin, les patients avec une IRC sévère présentent une tendance à la rétention hydrosodée qui peut s'ajouter à l'IC ou rendre symptomatique un patient avec un VG moins compliant.

Tous les travaux montrent que l'IRC aggrave le pronostic de l'IC, et ce même lorsque la FEVG est préservée [25]. En cas d'IC aiguë, une IRC à l'entrée est également associée à la mortalité [26]. Mais les causes de cette association à un pronostic défavorable sont compliquées. Souvent, il existe des facteurs confondants (âge, autres comorbidités, moindre utilisation des thérapeutiques usuelles) et, à nouveau, il est difficile de savoir si l'IRC est un marqueur de risque ou un authentique facteur de risque qui participe à l'aggravation des patients [9]. Il ne semble pas exister d'interaction entre cet impact pronostique et la FEVG, à savoir que l'augmentation du risque est identique entre l'IC à FEVG préservée et l'IC à FEVG altérée [8, 27].

Anémie

Comme pour les précédentes comorbidités, l'anémie est fréquemment observée chez les patients présentant une IC à FEVG préservée. Cette fréquence est variable d'une étude à l'autre (patients stables ou IC aiguë, mesure à l'entrée ou au cours de l'hospitalisation) et dépend aussi de la définition retenue. Elle est de 33 % dans l'étude des vétérans américains [8] et dépasse parfois 50 % [11]. Plusieurs études montrent que l'anémie est un peu plus fréquente au cours de l'IC à FEVG préservée que de l'IC à FEVG altérée [9]. Dans le programme CHARM (candésartan *versus* placebo dans l'IC), il existe même une corrélation inverse directe entre anémie et FEVG

[28]. L'anémie est très corrélée au genre féminin, au diabète et/ou à l'existence d'une insuffisance rénale chronique associée. Au cours de l'IC, l'origine de l'anémie est multiple, liée à un certain degré d'inflammation, d'hémodilution, de résistance médullaire à l'érythropoïétine (EPO), éventuellement associée à un défaut de synthèse d'EPO en cas d'insuffisance rénale chronique, et à des carences vitaminique et martiale.

Contrairement aux comorbidités précédentes, l'anémie n'est sans doute pas un facteur de risque d'IC mais plutôt une conséquence. En effet, l'anémie n'est pas associée à des modifications cardiaques structurales spécifiques [11] mais à une augmentation de la mortalité [11] constamment observée. Il n'existe pas d'interaction entre l'impact pronostique négatif de l'anémie et la FEVG [29]. Il est possible que l'anémie puisse aggraver l'IC en générant des phénomènes d'ischémie myocardique, en aggravant le syndrome cardio-rénal, en activant encore le système neuro-hormonal. Cependant, il est très probable que l'anémie soit davantage un marqueur de risque qu'un facteur de risque. En effet, même s'il n'existe pas d'essai thérapeutique, spécifiquement dans l'IC à FEVG préservée, de supplémentation par transfusion sanguine ou par EPO exogène, la neutralité de ces essais dans l'IC à FEVG altérée ne plaide pas pour un rôle direct autre que celui de marqueur de risque. En revanche, des travaux sont actuellement en cours dans l'IC à FEVG préservée pour traiter une éventuelle carence martiale, dont la fréquence au cours de l'IC est plus importante que l'anémie, et qui est associée à la sévérité et à la mortalité de l'IC.

Bronchopathies chroniques obstructives

La fréquence de la bronchopathie chronique obstructive (BPCO) se situe entre 30 et 35 % chez les patients atteints

d'IC à FEVG préservée, avec une grande constance dans les différentes études [9]. La BPCO est un peu plus fréquente au cours de l'IC à FEVG préservée qu'au cours de l'IC à FEVG altérée. Les explications solides pour cette fréquence élevée sont encore méconnues. En dehors de facteurs de risque communs (dont le tabagisme), il est possible que la BPCO induise un état inflammatoire systémique modéré, mais chronique, favorisant l'IC. Il est également possible que l'IC, entraînant des phénomènes d'œdème des parois bronchiques, génère une réduction de calibre et une obstruction des petites voies aériennes. Cependant, ce dernier élément ne peut se concevoir qu'au cours des décompensations cardiaques, lors des efforts ou chez les patients les plus sévères, c'est-à-dire lorsque les pressions intracardiaques gauches sont plus élevées.

Chez les patients les plus sévères, il est possible que l'IC puisse modifier la "mécanique ventilatoire" et mimer, lors des épreuves fonctionnelles respiratoires, un trouble ventilatoire obstructif avec atteinte des petites voies aériennes. Enfin, certains évoquent des anomalies du couplage entre le remplissage ventriculaire gauche et la circulation veineuse pulmonaire induites par les anomalies du parenchyme pulmonaire [30]. Le dernier élément est peut-être un diagnostic de BPCO rapporté en excès avant le diagnostic d'IC, en l'absence de FEVG altérée [9].

Quels que soient les liens (ou erreurs de diagnostic), l'existence d'une BPCO aggrave le pronostic. La BPCO est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière (surtout non cardiovasculaire, en cas de décompensation aiguë), de la mortalité à long terme et des hospitalisations. Cela est en partie expliqué par la moindre prescription, chez les patients avec BPCO, des médicaments de l'IC, en particulier des bêtabloquants, bien que leur utilité en cas d'IC à FEVG préservée ne soit pas démontrée. Il pourrait aussi s'agir, chez les patients IC, d'un

effet néfaste des agonistes des β -récepteurs utilisés dans la BPCO. Cela n'a jamais non plus été clairement démontré. Il semble que cette aggravation du pronostic soit plus marquée encore dans l'IC à FEVG préservée que dans l'IC à FEVG altérée [8].

Syndrome d'apnée du sommeil

Ces dernières années, le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) a été largement étudié dans le cadre des maladies cardiovasculaires et particulièrement de l'IC [31]. Il existe 2 types de SAS, parfois concomitants chez un même patient : le SAS obstructif (qui semble fréquent dans l'IC à FEVG préservée) et le SAS central (plus fréquent au cours de l'IC à FEVG altérée et associé à la sévérité [32]). Dans certains registres, la prévalence des SAS dépasse 50 % dans l'IC à FEVG préservée [9,31]. L'obésité est un facteur de risque de SAS obstructif. Si l'existence d'un SAS est liée à un pronostic péjoratif au cours de l'IC à FEVG altérée, la démonstration n'est pas faite en cas d'IC à FEVG préservée.

Conclusion

L'identification des comorbidités au cours de l'IC à FEVG préservée est un enjeu important de la cardiologie. En effet, certaines comorbidités sont très fréquentes et représentent clairement un facteur de risque d'IC à FEVG préservée. D'autres accompagnent ou compliquent l'IC à FEVG préservée et en aggravent, de façon indépendante ou pas, le pronostic. Les comorbidités constituent un défi pour les cardiologues, car elles nécessitent une prise en charge globale, souvent pluridisciplinaire. C'est pourtant à cette seule condition que la prévalence de l'IC à FEVG préservée pourra être maîtrisée et que son impact en termes de morbi-mortalité pourra être limité.

Bibliographie

1. VAN DEURSEN VM, URISO R, LAROCHE C *et al.* Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:103-111.
2. BHATIA RS, TU JV, LEE DS *et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 2006;355:260-269.
3. MASSIE BM, CARSON PE, McMURRAY JJ *et al.* I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2008;359:2456-2467.
4. CLELAND JG, TENDERA M, ADAMUS J *et al.* PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006;27:2338-2345.
5. KLAPHOLZ M, MAURER M, LOWE A *et al.* Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York heart failure registry. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1432-1438.
6. YANCY CW, LOPATIN M, STEVENSON LW *et al.* ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:76-84.
7. FONAROW GC, STOUGH WG, ABRAHAM WT *et al.* OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:768-777.
8. ATHER S, CHAN W, BOZKURT B *et al.* Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:998-1005.
9. MENTZ RJ, KELLY JP, VON LUEDER TG *et al.* Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:2281-2293.
10. MACDONALD MR, PETRIE MC, VARYANI F *et al.* CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 2008;29:1377-1385.
11. MOHAMMED SF, BORLAUG BA, ROGER VL *et al.* Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*, 2012;5:710-719.
12. PARISSIS JT, RAFOULI-STERGIOU P, MEBAZAA A *et al.* Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*, 2012;157:108-113.
13. GREENBERG BH, ABRAHAM WT, ALBERT NM *et al.* Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*, 2007;154:277.e1-8.
14. BROUWERS FP, DE BOER RA, VAN DER HARST P *et al.* Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*, 2013;34:1424-1431.
15. DE LAS FUENTES L, BROWN AL, MATHEWS SJ *et al.* Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*, 2007;28:553-559.
16. HAASS M, KITZMAN DW, ANAND IS *et al.* Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*, 2011;4:324-331.
17. RONCO C, HAAPIO M, HOUSE AA *et al.* Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1527-1539.
18. GO AS, CHERTOW GM, FAN D *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004;351:1296-1305.
19. CHEUNG AK, SARNAK MJ, YAN G *et al.* HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*, 2004;65:2380-2389.
20. DAMMAN K, VALENTE MA, VOORS AA *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:416-418.
21. STEINBERG BA, ZHAO X, HEIDENREICH PA *et al.* Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*, 2012;126:65-75.
22. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD *et al.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 1995;47:186-192.
23. NARDI E, PALERMO A, MULE G *et al.* Left ventricular hypertrophy and geometry in

LE DOSSIER

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

- hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*, 2009;27:633-641.
24. SALVETTI M, MUESAN ML, PAINI A *et al*. Myocardial ultrasound tissue characterization in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2007;18: 1953-1958.
 25. HILLEGE HL, NITSCH D, PFEFFER MA *et al*. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 2006;113:671-678.
 26. HEYWOOD JT, FONAROW GC, COSTANZO MR *et al*. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*, 2007;13:422-430.
 27. SMITH DH, THORP ML, GURWITZ JH *et al*. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013;6: 333-342.
 28. O'MEARA E, CLAYTON T, McENTEGART MB *et al*. CHARM Committees and Investigators. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*, 2006; 113:986-94.
 29. FELKER GM, SHAW LK, STOUGH WG *et al*. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J*, 2006;151:457-462.
 30. SMITH BM, PRINCE MR, HOFFMAN EA *et al*. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*, 2013; 144:1143-1151.
 31. BITTER T, FABER L, HERING D *et al*. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2009;11:602-608.
 32. HERRSCHER TE, AKRE H, ØVERLAND B *et al*. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*, 2011;17:420-425.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Liptruzet pour le traitement de l'hypercholestérolémie

Liptruzet, la nouvelle association fixe d'ézétimibe et d'atorvastatine du laboratoire MSD, est disponible en France comme traitement adjuvant au régime alimentaire chez les patients adultes qui présentent une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée, c'est-à-dire :

- chez les patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- chez les patients déjà traités avec de l'ézétimibe et une statine.

Liptruzet en une prise par jour agit sur les deux principales sources de cholestérol, grâce à un double mécanisme d'action : l'inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol grâce à l'ézétimibe et l'inhibition de la production hépatique du cholestérol grâce à l'atorvastatine.

Dans le cadre d'une étude clinique réalisée chez des patients à risque modéré de maladie coronarienne et ayant un taux de LDL-cholestérol élevé et non contrôlé par l'atorvastatine 20 mg, l'association de l'ézétimibe 10 mg a permis une réduction du LDL-cholestérol significativement plus importante que celle obtenue en doublant la dose d'atorvastatine (-31 % vs -11 % dans l'étude). Elle a en outre aidé davantage de patients à atteindre un taux cible de LDL-cholestérol < 1 g/L.

Dans une autre étude clinique menée chez des patients à risque élevé et ayant un LDL-cholestérol élevé et non contrôlé par l'atorvastatine 40 mg, l'association de l'ézétimibe 10 mg a permis une réduction du LDL-cholestérol significativement plus importante que celle obtenue en doublant la dose d'atorvastatine (-27 % vs -11 % dans l'étude). Elle a de même aidé davantage de patients à atteindre un taux cible de LDL-cholestérol < 0,7 g/L.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire MSD.