

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Rôle des comorbidités

RÉSUMÉ : Les comorbidités jouent un rôle majeur au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée qui est une pathologie du sujet âgé. Constituant un comorbidome, elles participent à sa physiopathologie, générant un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif. De même, elles aggravent les symptômes et l'intolérance à l'effort, dégradent la qualité de vie, favorisent les réhospitalisations, grèvent le pronostic et rendent difficile son traitement.

Quatre comorbidités extracardiaques sont particulièrement fréquentes au cours de l'IC-FEP, souvent associées, comme le soulignent les caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'essai PARAGON-HF où 43 % des sujets sont diabétiques, 47 % sont porteurs d'une insuffisance rénale et 14 % d'une bronchopneumopathie chronique obstructive. Quant à l'anémie, sa prévalence varie de 15 à 35 % associée à une carence martiale, sa principale étiologie chez plus de 50 % des patients, carence en fer retrouvée également chez 32 à 46 % des insuffisants cardiaques non anémiés. La majoration du risque de développer une forme sévère d'infection au virus Covid-19 en cas d'insuffisance cardiaque chronique, d'hypertension artérielle, d'obésité, de diabète de type 2, d'insuffisance rénale, de pathologie pulmonaire préexistante et d'un âge avancé, souligne l'importance pronostique de ce comorbidome spécifique de l'IC-FEP.



**M. GALINIER^{1,2,3}, A. GALINIER⁴,
R. ESCAMILLA⁵, P. FOURNIER¹,
E. CARIU¹, R. ITIER^{1,3}, O. LAIREZ^{1,3},
C. DELMAS¹, C. BIENDEL-PICQUET¹,
J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Néphrologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

⁵ Service de Pneumologie, CHU Toulouse-Rangueil-Larrey, TOULOUSE.

Les comorbidités sont nombreuses au cours de l'insuffisance cardiaque, notamment dans sa forme à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée qui est une pathologie du sujet âgé. La Société Européenne de Cardiologie [1] en a listé 16 (**tableau I**). Certaines sont en fait des étiologies, comme l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne, d'autres des facteurs déclenchants de décompensation, comme la fibrillation atriale paroxystique. Parmi les comorbidités extra-cardiaques, le diabète, l'insuffisance rénale, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'anémie – dont la principale cause est la carence martiale – sont particulièrement fréquentes au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP).

Ainsi, dans l'étude PARAGON-HF, le plus grand essai thérapeutique jamais réalisé dans l'IC-FEP, 43 % des sujets sont

• Coronaropathies
• HTA
• Valvulopathies
• Dysfonctions rénales
• Dyskaliémies (hypo- et hyperkaliémies)
• Pathologies neurologiques (dépression, AVC, dysautonomie)
• Pathologies rhumatologiques, goutte
• Diabète
• Hyperlipidémies
• Obésité
• Troubles respiratoires du sommeil
• Pathologies pulmonaires : BPCO, asthme
• Carence martiale et anémie
• Dysfonction érectile
• Cancer
• Cachexie et sarcopénie

Tableau I : Comorbidités de l'insuffisance cardiaque [1].

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

diabétiques (probablement du fait de la fréquence élevée de l'obésité qui touche 49 % des patients), 47 % des sujets sont porteurs d'une insuffisance rénale et 14 % d'une BPCO [2]. Ces comorbidités, qui participent à la physiopathologie complexe de l'IC-FEP en générant un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif, aggravent les symptômes et l'intolérance à l'effort, dégradent la qualité de vie, favorisent les réhospitalisations précoces et grèvent le pronostic (**tableau II**). Elles rendent difficile le traitement des patients, pouvant d'une part favoriser la sous-prescription des inhibiteurs des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et, d'autre part, justifier l'emploi de médicaments susceptibles d'aggraver l'insuffisance cardiaque. Leur recherche systématique et leur prise en charge spécifique sont donc nécessaires au cours de l'IC-FEP qui apparaît de plus en plus comme une pathologie multi-organe même si les preuves cliniques sont souvent limitées en l'absence d'études dédiées.

Diabète

Au cours des essais cliniques consacrés à l'IC-FEP, la prévalence du diabète varie de 21 à 43 % (**tableau III**) [3], et devrait augmenter du fait de l'épidémie d'obésité et d'insulinorésistance [4]. Une atteinte myocardique directe liée au diabète, dont la physiopathologie complexe associe des phénomènes de glucotoxicité, de lipotoxicité et de dysfonction mitochondriale, va aggraver la cardiopathie sous-jacente en participant à l'altération des fonctions systoliques et diastoliques. L'existence d'un diabète aggrave le pronostic, majorant le risque de décès ou d'hospitalisation de manière plus marquée au cours de l'IC-FEP que dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (IC-FER) comme l'a démontré le programme CHARM (**fig. 1**) [5]. Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, l'existence d'un diabète augmente de 77 % la mortalité hospitalière [6]. Si les traitements médicamenteux

- Elles interfèrent avec le processus de diagnostic de l'IC, comme la BPCO qui est une cause confondante de dyspnée.
- Elles aggravent les symptômes et dégradent la qualité de vie.
- Elles contribuent à l'augmentation de la mortalité et des hospitalisations, notamment des réadmissions précoces.
- Elles peuvent affecter l'utilisation des médicaments de l'IC : insuffisance rénale pour les bloqueurs du SRAA ou asthme qui est une contre-indication relative aux bêtabloquants.
- En constituant pour la plupart un critère d'exclusion des essais, elles limitent le champ d'utilisation et le niveau d'évidence des médicaments de l'IC.
- Leurs traitements peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, comme l'utilisation des AINS au cours des pathologies rhumatologiques.
- Les interactions entre leur traitement et celui de l'IC peuvent diminuer l'efficacité et la sécurité de ces derniers, voire être à l'origine d'effets secondaires comme les bêta-agonistes utilisés dans la BPCO ou l'asthme et les bêtabloquants.

Tableau II : Importance des comorbidités chez les patients insuffisants cardiaques [1].

Essais cliniques	Prévalence du diabète
CHARM-Preserved	28 %
DIG-PEF	29%
I-PRESERVE	27%
PARAGON-HF	43 %
PEP-CHF	21 %
TOPCAT	33 %

Tableau III : Prévalence du diabète de type 2 au cours des essais cliniques consacrés à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (IC-FEP) [3].

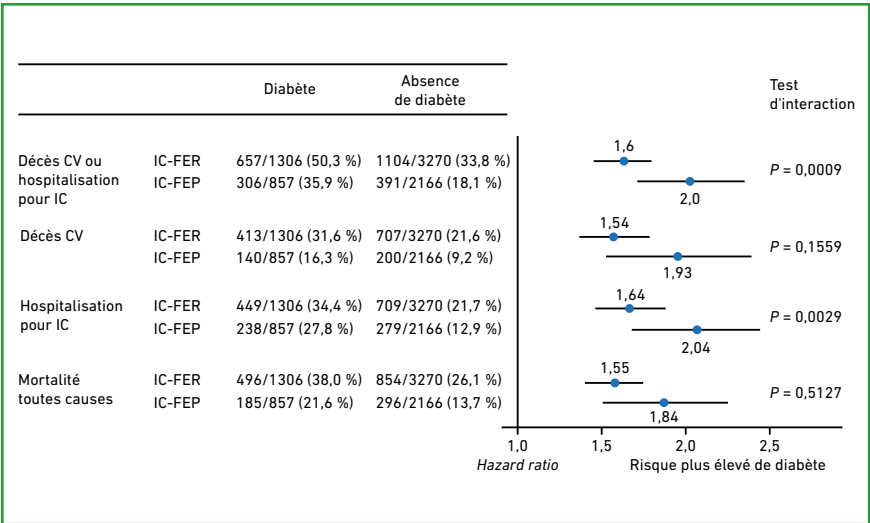


Fig. 1 : Valeur pronostique du diabète au cours des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection réduite et préservée dans le programme CHARM [5].

teux de l'insuffisance cardiaque ont globalement la même efficacité chez les patients diabétiques et non diabétiques, l'existence d'une insuffisance cardiaque va modifier la cible d'hémoglobine glyquée à atteindre, située entre 7 et 8 %, du fait du risque de mort subite par trouble du rythme généré par les hypoglycémies sévères qui stimulent le système sympathique, diminuant la variabilité sinusale et allongeant l'intervalle QT.

L'existence d'une IC-FEP va également influencer le choix des médicaments hypoglycémisants, les effets des différentes classes d'hypoglycémisants sur le risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque étant très hétérogènes. Certains ont des effets négatifs comme les glitazones, qui majorent le risque de décompensation en favorisant une rétention hydrosodée, ou certains inhibiteurs de la DPP4, comme la saxagliptine. D'autres ont des effets positifs, comme les inhibiteurs sélectifs du cotransporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2) qui diminuent significativement (de 30 %) environ le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque au cours des essais EMPAREG OUTCOME [7], CANVAS [8] et DECLARE-TIMI 58 [9], bénéfice retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans antécédent d'insuffisance cardiaque.

Ainsi, il existe un effet de classe des inhibiteurs SGLT2 sur la prévention du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, confirmé par une méta-analyse des 3 études où est retrouvée une diminution de 23 % du risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [10], associée à une réduction des événements rénaux. Ce bénéfice apparaît dépendant du niveau de fonction rénale initial, la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étant d'autant plus marquée que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est bas. Les effets cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2 étant largement indépendants de l'abaissement de la glycémie [11],

d'autres mécanismes, en sus de l'effet prédominant natriurétique lié à une action au niveau du tubule proximal bloquant la balance glomérulo-tubulaire, pourraient expliquer leur bénéfice sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [12]:

- effet sélectif de déplétion des fluides interstitiels par rapport aux pertes de volume plasmatique, les distinguant des diurétiques de l'anse;
- action directe au niveau des cardiomyocytes sur l'échangeur Na⁺/H⁺ et sur l'expression des marqueurs profibrotiques;
- augmentation de la production d'ATP (adénosine triphosphate) par le biais de l'oxydation du glucose et non de la voie des acides gras, qui aboutiraient à une amélioration de la fonction cardiaque.

Quant à la metformine, son utilisation est recommandée car associée à une amélioration du pronostic dans les études observationnelles, alors que les sulfamides doivent être évités du fait du risque d'hypoglycémie. Ainsi, dans un avenir proche, dès la commercialisation en France des inhibiteurs SGLT2, le traitement des patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques devrait être modifié avec, en association à la metformine, une utilisation préférentielle des inhibiteurs SGLT2 et une moindre prescription de sulfamides [13]. De plus, des essais sont en cours pour apprécier l'efficacité des inhibiteurs SGLT2 chez les patients présentant une IC-FEP, qu'ils soient diabétiques ou non.

■ Insuffisance rénale

Elle est très fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, correspondant aux syndromes cardio-rénaux de type 1 et 2. Sa prévalence est de 63 % au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/m²) chez 29 %, et de 88 % chez les sujets hospitalisés pour

insuffisance cardiaque aiguë, modérée à sévère chez 67 % [14]. Sa fréquence est identique dans les différents types d'insuffisance cardiaque: elle est ainsi retrouvée chez 47 % des patients en IC-FEP dans l'essai PARAGON-HF [2]. De plus, une dégradation de la fonction rénale (augmentation de la créatininémie ≥ 26,5 µmol/L), qu'elle soit progressive ou aiguë, survient chez 25 % des insuffisants cardiaques [15].

Sa physiopathologie est complexe, le cœur et le rein interagissant de manière bidirectionnelle, chacun accélérant le déclin de l'autre, mais dominée par des mécanismes hémodynamiques, neuro-hormonaux et inflammatoires. La pression de perfusion rénale étant égale à la pression artérielle moyenne moins la pression veineuse rénale, la baisse du débit cardiaque, si elle diminue la pression artérielle et/ou la congestion veineuse générée par l'insuffisance cardiaque, entraîne une baisse de ce gradient de perfusion. Elle est un marqueur de mauvais pronostic, associé à une augmentation du risque de mortalité, une dégradation de la fonction rénale multipliant par 2 le risque de décès.

Néanmoins, les circonstances de survenue des variations de la fonction rénale ainsi que le mécanisme de l'insuffisance cardiaque influencent sa valeur pronostique. Une aggravation précoce associée à l'introduction ou à la titration des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), si elle reste modérée (< 50 % de la valeur de base) n'est pas grave et doit être tolérée au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, simple traduction de l'effet hémodynamique intrarénal du médicament [16], alors qu'elle est associée à un mauvais pronostic au cours de l'IC-FEP [17].

De plus, au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, une aggravation de la fonction rénale n'est pas grave si elle est associée à une bonne réponse aux diurétiques et à une perte de poids,

I Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

reflétant l'hémoconcentration générée. Ainsi, l'existence d'une insuffisance rénale ne contre-indique pas obligatoirement la prescription des bloqueurs du SRAA si le DFG reste $> 15 \text{ mL/min/m}^2$ chez un patient euvoémique, mais leur titration doit être très progressive sous surveillance biologique stricte, la dose maximale restant fonction de leur tolérance. En effet, le risque d'hyperkaliémie est plus élevé au cours de l'IC-FEP du fait de l'âge avancé des patients et de la fréquence du diabète, notamment lors de l'utilisation des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

Les conséquences délétères de l'hyperkaliémie sont plus à craindre chez l'insuffisant cardiaque où le myocarde pathologique est plus sensible aux effets arythmogènes de l'hyperkaliémie. Elle favorise la survenue de complications rythmiques, augmentant à la fois le risque d'hyperexcitabilité, tachycardie et fibrillation ventriculaire, et de dépression, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction intraventriculaire, asystolie, pouvant être à l'origine de mort subite. Les relations entre kaliémie et pronostic au cours de l'insuffisance cardiaque sont cependant complexes du fait de l'existence d'une courbe en U reliant le taux de potassium plasmatique et la mortalité [18].

Ainsi, dans une série de 2 164 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë suivis 2,8 ans, la mortalité est plus élevée pour une kaliémie $< 3,5$ ou $> 5,5 \text{ mmol/L}$ [19]. Par rapport aux patients ayant une kaliémie normale, le risque de décès est multiplié par 1,55 pour une kaliémie $> 5,5 \text{ mmol/L}$ et par 2,35 pour une kaliémie $< 3,5 \text{ mmol/L}$, alors qu'une normalisation de la kaliémie est associée de manière indépendante à une diminution du risque de décès. Des essais thérapeutiques sont en cours pour apprécier l'efficacité au long cours de nouvelles résines afin de lutter contre l'hyperkaliémie chez les insuffisants cardiaques, permettant de maintenir l'utilisation des bloqueurs du SRAA.

Dans les cas d'insuffisance rénale les plus sévères, l'hémodilution en aigu, chez les patients présentant un syndrome cardio-rénal de type 1 avec rétention hydrosodée résistant à un traitement diurétique bien conduit, et la dialyse péritonéale en chronique, chez les patients ayant développé une résistance progressive aux diurétiques hospitalisés de manière itérative pour rétention hydrosodée, méritent d'être envisagées.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

La prévalence de la BPCO au cours de l'insuffisance cardiaque est différemment appréciée selon les critères diagnostiques utilisés. Si l'on se base sur l'interrogatoire et les antécédents des patients, 20 à 32 % des insuffisants cardiaques présentent une BPCO. Si l'on prend en compte les prescriptions thérapeutiques de bronchodilatateurs, 24 % des insuffisants cardiaques sont atteints de BPCO. Quant aux études basées sur l'exploration fonctionnelle respiratoire, qui doivent être réalisées une fois l'insuffisance cardiaque stabilisée pour ne pas entraîner d'erreurs d'interprétation, elles retrouvent 38 % de troubles ventilatoires obstructifs [20]. La mesure de la diffusion du gaz de dioxyde de carbone (DL_{CO}) de l'espace alvéolaire au sang pourrait enrichir ces explorations au cours de l'IC-FEP compliquée d'hypertension pulmonaire [21, 22].

Alors que les caractéristiques cliniques des patients insuffisants cardiaques atteints de BPCO diffèrent pour le *sex-ratio* de celles des insuffisants cardiaques sans BPCO, avec une augmentation de la représentation du sexe masculin, les facteurs de risque et les étiologies de l'insuffisance cardiaque sont identiques en présence ou en l'absence de BPCO, avec une part identique des étiologies hypertensives et ischémiques. L'existence d'une BPCO rend plus difficile le diagnostic d'insuffisance cardiaque, favorisant un retard diagnos-

tique. Ainsi, chez plus de 500 patients atteints de BPCO ayant accepté de bénéficier d'explorations cardiologiques, on retrouve 20 % d'insuffisance cardiaque non connue dont la moitié à fraction d'éjection préservée.

En effet, ces deux pathologies, qui sont à l'origine d'une dyspnée (chronique ou aiguë) et d'un état inflammatoire chronique, partagent avec le tabagisme les mêmes facteurs de risque et entraînent toutes les deux des anomalies de l'auscultation pulmonaire et de la radiographie thoracique. De plus, une IC-FEP étant à l'origine de 50 % des épisodes dyspnéiques aigus au cours de cette maladie, l'absence d'altération de la fraction d'éjection à l'échocardiographie à distance d'un épisode dyspnéique aigu ne permet pas d'écarter une origine cardiaque à la dyspnée chez un patient porteur d'une BPCO.

Quant à l'interprétation des critères de fonction diastolique, elle doit être réalisée avec prudence du fait de la fréquence de leurs anomalies au cours de la BPCO, l'hyperinflation pulmonaire, en augmentant la postcharge ventriculaire gauche, "comprimant" le cœur. Ces deux pathologies interagissent de façon néfaste sur les capacités d'effort et la qualité de vie en provoquant notamment un déconditionnement à l'effort. L'existence d'une BPCO assombrit le pronostic des insuffisants cardiaques. En phase aiguë de décompensation, la présence d'une BPCO augmente de 50 % le risque de mortalité hospitalière qui passe à près de 20 % alors qu'elle est aux environs de 10 % en l'absence de BPCO. En phase chronique, l'existence d'une BPCO est également un élément de mauvais pronostic à long terme, augmentant d'environ 40 % le risque de nouvelle hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité. À côté du rôle du tabagisme et de l'hypoxémie, qui est tardive, l'état inflammatoire systémique que génère la BPCO pourrait participer à cette augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'existence d'une BPCO est associée dans de nombreux registres à une prescription non optimale des classes thérapeutiques ayant fait leurs preuves dans l'amélioration de la survie au cours de l'insuffisance cardiaque, notamment des bêtabloquants. Parmi les facteurs expliquant la non-prescription des bêtabloquants au cours de l'insuffisance cardiaque, l'existence d'une pathologie broncho-pulmonaire arrive largement en tête et réduit de 65 % la probabilité de bénéficier d'un traitement par bêtabloquants [23]. Or, si l'asthme demeure une contre-indication relative des bêtabloquants, ce n'est pas vrai pour la BPCO où les bêtabloquants bêta-1 sélectifs peuvent être prescrits à condition d'initier le traitement en dehors d'une poussée de la bronchopathie chez un patient stable au plan bronchique, en débutant le traitement à faible dose et en augmentant progressivement les posologies en tenant compte des symptômes. En cas de doute, l'avis du pneumologue et la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire étudiant la réversibilité de l'atteinte bronchique sous bêta-2 stimulant peuvent être utiles.

Au cours du suivi, en cas d'exacerbations répétées ou sévères, le traitement doit être arrêté, alors qu'il peut être poursuivi en cas d'exacerbation légère, contrôlée par nébulisation et corticoïdes locaux. La non-prescription de bêtabloquants chez l'insuffisant cardiaque porteur d'une BPCO peut être considérée comme une perte de chance pouvant expliquer en partie le mauvais pronostic associé à la BPCO au cours de l'insuffisance cardiaque, d'autant que les patients atteints de BPCO tirent un bénéfice des bêtabloquants supérieur à ceux qui en sont indemnes.

Enfin, s'il est vrai que les bêtabloquants diminuent en prise aiguë d'environ 8 % le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde), cette diminution est moins marquée lors d'un traitement chronique avec alors une réponse bronchodilatatrice augmentée aux bêta-2 mimétiques inhalés. Quant aux effets délétères

cardiaques des bêta-2 agonistes inhalés, ils sont majorés en présence d'une atteinte myocardique avec un effet dose-dépendant. Ainsi, l'utilisation mensuelle de plus de 3 flacons de bêta-2 stimulants de courte durée d'action est associée à un doublement du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de la mortalité.

L'utilisation des bêtabloquants pourrait prévenir ces effets délétères cardiaques des bêta-2 agonistes. Quant aux bronchodilatateurs de longue durée d'action, agonistes bêta-2 adrénergiques (LABAs) et agents anticholinergiques (LAMAs), leurs effets cardiovasculaires potentiels sont différemment appréciés au cours des essais cliniques et des études en vie réelle. Au cours de ces dernières années, une augmentation du risque de décès ou d'hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire est retrouvée, en particulier chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires [24], l'événement cardiovasculaire le plus fréquent survenant à l'initiation d'un traitement bronchodilatateur étant l'insuffisance cardiaque. Ce risque est plus important avec les LABAs qu'avec les LAMAs, majoré par leur association [25]. Une vision intégrée du traitement de l'insuffisance cardiaque et de la BPCO est plus que jamais nécessaire [26].

■ Anémie et carence martiale

La prévalence de l'anémie (définie par une hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme) au cours de l'insuffisance cardiaque est très variable, retrouvée chez 15 à 35 % des patients ambulatoires et chez environ 35 % des patients hospitalisés; elle croît avec la sévérité de la maladie et avec l'âge. Elle est plus fréquente chez les femmes et en présence d'une altération de la fonction rénale. Quant à la carence martiale, si elle est plus fréquente chez les patients présentant une anémie, retrouvée alors chez 57 à 61 % des sujets, elle n'est pas rare chez les patients non

anémiques, retrouvée chez 32 à 46 % des patients. Cette prévalence est plus importante chez les femmes, croît avec la sévérité de la maladie et atteint 70 % dans l'insuffisance cardiaque aiguë [27].

La physiopathologie de l'anémie est multifactorielle mais elle est dominée par un déficit en érythropoïétine, soit absolu lié à la diminution de sa production en cas d'insuffisance rénale, soit relatif secondaire à une résistance à son action médullaire due à l'action des cytokines pro-inflammatoires. Mais sa principale étiologie reste la carence martiale, et ce qu'elle soit :

- absolue, liée à un défaut d'apport et d'absorption intestinale ou à des pertes gastro-intestinales souvent favorisées par un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, définie par une ferritine basse < 100 µg/L;
- ou relative, liée à une augmentation de la sécrétion d'hepcidine hépatique secondaire au syndrome inflammatoire, qui diminue l'absorption de fer par les entérocytes et son relargage par les macrophages, réduisant sa mobilisation, définie par un coefficient de saturation de la transferrine bas < 20 % alors que la ferritinémie est normale entre 100 et 300 µg/L.

Anémie et carence martiale conjuguent leurs effets pour aggraver la symptomatologie des insuffisants cardiaques, notamment leur capacité d'effort, en diminuant l'apport par l'hémoglobine et le stockage par la myoglobine de l'oxygène. De plus, la carence martiale possède des effets néfastes musculaires périphériques et myocardiques, le fer étant un cofacteur enzymatique et un constituant de plusieurs cytochromes, permettant l'utilisation de l'oxygène par la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi, anémie et carence martiale sont associées à une diminution des capacités d'effort maximales, appréciées par le pic de consommation en O₂, et sous-maximales, avec une réduction de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes.

Le dossier – IC à fraction d'éjection préservée

Ces deux comorbidités sont associées à une aggravation du pronostic, avec une augmentation du risque de décès, mais en analyse multivariée, seule la carence martiale est un facteur indépendant de survie [28]. Leur traitement doit être si possible étiologique. Un apport en érythropoïétine doit être réservé aux patients anémiés présentant une insuffisance rénale associée. En effet, dans l'insuffisance cardiaque, la darbopoiétine au cours de l'étude RED-HF s'est révélée inefficace tout en augmentant les événements thrombotiques [29].

Quant à la correction de la carence martiale, elle nécessite le recours à la voie veineuse, l'essai IRONOUT-HF ayant démontré l'absence d'efficacité de la voie orale alors que le fer carboxymaltose intraveineux a amélioré les symptômes, la classe fonctionnelle et la distance parcourue au test de marche au cours des études FAIR-HF et CONFIRM-HF [30], et ce indépendamment de l'existence ou non d'une anémie. Cependant, ces essais ayant été réalisés exclusivement chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la correction de la carence martiale dans l'IC-FEP.

Ainsi, diabète, insuffisance rénale, BPCO et anémie, qui sont souvent associés, formant un comorbidome à l'origine d'une inflammation systémique, aggravent la qualité de vie, la tolérance à l'effort et le pronostic des insuffisants cardiaques, et nécessitent une prise en charge spécifique, holistique du patient, plus encore en cette période d'épidémie à Covid-19.

BIBLIOGRAPHIE

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.*; ESC Scientific Document Group. 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 Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. SOLOMON SD, RIZKALA AR, LEFKOWITZ MP *et al.* Baseline characteristics of patients with heart failure and reserved ejection fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004962.
3. SEFEROVIĆ PM, PETRIE MC, FILIPPATOS GS *et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:853-872.
4. KRISTENSEN SL, PREISS D, JHUND PS *et al.*; PARADIGM-HF investigators and committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*, 2016;9.
5. MACDONALD MR, PETRIE MC, VARYANI F *et al.* 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.
6. TARCHER G, DAURIZ M, LAROCHE C *et al.*; ESC-HFA HF Long-term registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017;19:54-65.
7. FITCHETT D, ZINMAN B, WANNER C *et al.*; EMPA-REG OUTCOME trial. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*, 2016;37:1526-1534.
8. RÄDHOLM K, FITGREE G, PERKOVIC V *et al.* Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018;138:458-468.
9. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP *et al.*; DECLARE-TIMI58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;380:347-357.
10. ZEINIKER TA, WIVIOTT SD, RAZ I *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019;393:31-39.
11. ROUSSEL R, STEG PG, MOHAMMEDI K *et al.* Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: a perspective on glucose-lowering intervention. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:238-244.
12. VERMA S, McMURRAY JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, 2018;61:2108-2117.
13. FLORES E, SANTOS-GALLEGO CG, DIAZ-MEJIA N *et al.* Do the SGLT2-inhibitors offer more than hypoglycemic activity? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018;32:213-222.
14. LOGEART D, ISNARD R, RESCHE-RIGON M *et al.*; on behalf of the working group on Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:465-476.
15. DAMMAN K, VALENTE MA, COORS AA *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updates meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014;35:455-469.
16. VARDENY O, WU DH, DESAI A *et al.* Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:2082-2089.
17. BELDHUIS IE, STRENG KW, TER MAATEN JM *et al.* Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail*, 2017;10.
18. ALDAHL M, JENSEN ASC, DAVIDSEN L *et al.* Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 2017;38:2890-2896.
19. NÚÑEZ J, BAYÉS-GENIS A, ZANNAD F *et al.* Long-term potassium monitoring an dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*, 2018;137:1320-1330.
20. ARNAUDIS B, LAIREZ O, ESCAMILLA R *et al.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on symptoms and prognosis in patients with systolic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2012;101:717-726.
21. MAGNUSSEN H, CANEPA M, ZAMBITO PE *et al.* What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur Heart Fail*, 2017;19:1222-1229.
22. HOEPER MM, MEYER K, RADEMACHER J *et al.* Diffusion capacity and mortality

- in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*, 2016;4:441-449.
23. BAKER JG, WILCOX RG. B-blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 2017;72:271-276.
 24. ALJAAFAREH A, RUBEN VALLE J, LIN Y *et al.* Risk of cardiovascular events after initiation of long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive lung disease: a population-based study. *SAGE Open Med*, 2016;4:2050312116671337.
 25. SUISSA S, DELL'ANIELLO S, ERNST P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J*, 2017;49.
 26. HAWKINS NM. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in Europe – further evidence of the need for integrated care. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:111-113.
 27. COHEN-SOLAL A, DAMY T, TERBAH M *et al.* High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:984-991.
 28. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582e3.
 29. SWEDBERG K, YOUNG JB, ANAND IS *et al.* Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2013;368:1210-1219.
 30. PONIKOWSKI P, VAN VELDTHUSEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2015;36:657-668.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.