

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques®

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## Anémie et Insuffisance Cardiaque: Prévalence, Pronostic, Physiopathologie, et Traitement

Par GAVIN Y. OUDIT, MD, PHD, ET GORDON MOE, MD, FRCPC

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie dont le pronostic est sombre. L'anémie est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque diastolique et systolique: c'est l'un des nombreux facteurs dont la présence permet de dresser un pronostic sombre. Des études épidémiologiques montrent que la prévalence de l'anémie varie entre 10 % et 50 % et augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque, le déclin de la fonction rénale et le vieillissement. L'anémie chronique entraîne une grande variété de changements adaptatifs dans le système cardiovasculaire, dont une dilatation ventriculaire associée à une augmentation de la précharge et du débit cardiaque. Cette augmentation de la charge de travail sur le cœur est particulièrement préjudiciable en cas de coronaropathies.

La physiopathologie de l'anémie associée à l'insuffisance cardiaque est probablement multifactorielle : elle implique l'hémodilution, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), et/ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA), l'anémie due à l'inflammation chronique et l'insuffisance rénale chronique. Les études d'intervention menées sur des patients anémiés souffrant d'insuffisance cardiaque ont montré, qu'à ce jour, un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque, combiné à un traitement de l'anémie associée, à base d'érythropoïétine et d'une supplémentation en fer, peuvent améliorer la fonction cardiaque, l'état fonctionnel du patient ainsi que sa qualité de vie, et réduire la fréquence des hospitalisations. Il est, à l'évidence, nécessaire d'améliorer et de standardiser la définition de l'anémie. Il existe, par ailleurs, une demande grandissante d'essais cliniques contrôlés, randomisés, permettant d'établir clairement l'efficacité et la sécurité de l'érythropoïétine. Ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques* comporte une étude de la prévalence de l'anémie et son pronostic chez les patients souffrant d'IC et, également, une discussion sur la physiopathologie et le potentiel des nouveaux traitements, dont l'érythropoïétine et la supplémentation en fer.

### Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une maladie associée à un pronostic défavorable et à une mortalité à un an, de 35 à 40 % dans les études menées sur des populations. Il existe de nombreux facteurs de pronostic importants, bien connus, comportant des variables cliniques (âge avancé, mauvais fonctionnement du ventricule gauche (VG), hypotension, et co-morbidités), et biochimiques (créatinine sérique élevée, augmentation des cytokines et hyponatrémie). Plus récemment, on a montré que l'anémie chronique constitue un facteur important et fréquent permettant de prévoir une évolution défavorable chez les patients souffrant d'IC.<sup>1-3</sup> Un approvisionnement adéquat des tissus en oxygène dépend non seulement du débit cardiaque, mais aussi de la concentration en hémoglobine et de la saturation en oxygène du sang artériel. Ceci revêt une importance particulière pour le myocarde, compte tenu de sa forte demande en oxygène et de son extraction maximale d'oxygène qui le rendent, de ce fait, dépendant, de manière critique, de l'approvisionnement en oxygène.

L'anémie chronique entraîne une grande variété de changements adaptatifs dans le système cardiovasculaire dont, notamment, une dilatation ventriculaire associée à une diminution de la résistance vasculaire systémique, à une augmentation de la précharge et du débit cardiaque. En effet, plusieurs études récentes ont montré clairement que l'anémie chronique constitue un facteur de pronostic négatif chez les patients souffrant d'IC.<sup>1-3</sup>

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Abdul Al-Hesayan, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Asim Cheema, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD (chef)  
Arnold Pinter, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



**Tableau 1 : Prévalence de l'anémie dans des études sélectionnées sur l'insuffisance cardiaque**

Population	Définition de l'anémie	N	Prévalence	Référence
Dysfonction du VG, +/- symptômes, essai clinique	Hct < 35 %	6563	4 %	6
Patients non hospitalisés souffrant d'IC	Hb <130 hommes, <120 femmes	5888	8,5 %	13
Cliniques d'IC en milieu tertiaire	Hb <120	193	15 %	7
Diagnostic d'IC récent, données sur les demandes de paiement	Définition du médecin (codes ICD9)	12,065	17 %	1
IC chronique sévère, essai clinique	Hct <37,6 %	1130	20 %	8
Orientation vers une transplantation cardiaque, centre unique	Hb <130 hommes, <120 femmes	1061	30 %	9
IC chronique, centre unique	Hb <130 hommes, <120 femmes	791	40 % hommes 35 % femmes	10
IC diastolique, (FSVG normale)	Hb <130 hommes, <120 femmes	210	46 %	4
Patients couverts par la Régie : données sur les demandes de paiement	Hct ≤37 %	2281	48 %	11
IC aigüe décompensée, essai clinique	Hb <130 hommes, <120 femmes	949	49 %	12
IC chronique, centre unique	Hb <120	2142	50 %	5

Hct = hémocrite; Hb = hémoglobine (g/L); IC = insuffisance cardiaque; VG = ventricule gauche; FSVG = fonction systolique du ventricule gauche; Hb = hémoglobine

### Prévalence et pronostic de l'anémie chez les patients souffrant d'IC.

La définition la plus couramment acceptée de l'anémie est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (taux d'hémoglobine <130g/L chez l'homme et <120g/L chez la femme).<sup>2</sup> La prévalence de l'anémie chez les patients atteints d'IC varie considérablement et va de 4 % à 50 % (Tableau 1). Cette importante variation s'explique par les différences existant au sein des populations atteintes d'IC étudiées, ainsi que par des différences au niveau des méthodes d'étude et des définitions de l'anémie. L'anémie est fréquente chez les patients souffrant d'IC diastolique<sup>4</sup> et systolique (Tableau 1).<sup>1,5-13</sup> Le vieillissement, la classe fonctionnelle définie par la « New York Heart Association (NYHA) », et l'insuffisance rénale sont tous prédictifs de la présence d'une anémie chez les patients atteints d'IC.<sup>2,5,14</sup> Le degré de l'anémie est indépendant du sexe et des étiologies sous-jacentes de l'IC.<sup>9</sup> En plus du degré absolu d'anémie, une chute rapide du taux d'hémoglobine, dans le temps, laisse également présager une évolution clinique moins favorable.<sup>15</sup> La présence d'une anémie est invariablement associée à une morbidité et à une mortalité plus importantes chez les patients souffrant d'IC (Tableau 2). L'augmentation de la mortalité survient avec une réponse graduée à l'élévation du degré d'anémie.<sup>6,8,9,11</sup> L'anémie est également associée à des symptômes plus importants, à une plus grande dégradation de la capacité fonctionnelle et à un risque d'hospitalisation plus important pour IC.<sup>2,9</sup> Plusieurs études ont également montré qu'une concentration en hémoglobine supérieure à la normale est associée à des évolutions plus défavorables, suggérant ainsi qu'une plus grande viscosité du sang peut également être préjudiciable.<sup>13,16</sup> Au Canada, dans une cohorte composée de 12,065 patients nouvellement atteints d'IC, les taux de mortalité à 1 et 5 ans étaient, respectivement, de 38 % et 59 % chez les patients atteints d'anémie, contre 27 % et 50 %, respec-

tivement, chez les patients ne présentant pas d'anémie.<sup>1</sup> Par ailleurs, dans une étude de suivi, on a montré, sur le même groupe, l'existence d'un effet de l'anémie sur la mortalité, spécifiquement lié au sexe: il a été établi, en effet, que l'anémie n'augmente la mortalité que chez les patients males atteints d'IC.<sup>10</sup> Ces constatations peuvent expliquer, en partie, les meilleurs résultats que l'on a nettement observés chez les femmes souffrant d'IC. Elles soulignent, également, la nécessité potentielle de distinguer l'anémie en fonction du sexe, dans les futures études.

### Physiopathologie

La pathogenèse de l'anémie chez les patients souffrant d'IC est probablement multifactorielle. Caractéristique de l'activation du système neurohormonal et de l'expansion du compartiment de liquide extracellulaire, l'hémodilution est fréquente chez les patients souffrant d'une IC avancée et associée à un pronostic plus sombre que celui des patients atteints d'une anémie vraie<sup>17</sup>. Dès le début des années 80, on a démontré que l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est associée à des taux d'hémoglobine faibles.<sup>18-20</sup> Les IECA peuvent, entraîner une baisse des concentrations de l'Angiotensine II (Ang II): or l'Ang II stimule la prolifération des cellules précurseurs de la lignée érythrocytaire alors que cet effet est inhibé par les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA)<sup>21</sup> La N-acétyl-seryl- aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP), puissant inhibiteur de l'érythropoïèse, est également clivée par les IECA. En effet, ces derniers augmentent sensiblement les taux d'Ac-SDKP (5 à 6 fois) et peuvent, par conséquent, réduire l'activité hématopoïétique.<sup>22</sup> Chez les souris KO soumises aux IECA, l'anémie est associée à une baisse des concentrations d'angiotensine II et à une augmentation des concentrations d'Ac-SDKP, alors qu'en perfusion répétée, l'Ang II inverse

**Tableau 2 : Association anémie et résultats dans des études sélectionnées sur l'IC**

Population	Résultat	Évolution	Adj HR/OR	Référence
Dysfonction du VG, +/- symptômes, essai clinique	Mortalité	1 % Hct	1,027	6
Diagnostic d'IC récente données sur les demandes de paiement	Mortalité	Anémié vs non anémié	1,34	1
IC chronique sévère, essai clinique	Mortalité	10 g/L Hb	1,13	8
Orientation vers une transplantation cardiaque, centre unique	Mortalité	1% Hct	1,02	9
IC chronique, centre unique	Mortalité	Anémié vs non anémié	1,7 (hommes) 1,2 (femmes)#	10
IC diastolique (FSVG normale) centre unique	Mortalité	Anémié vs non anémié	2,7	4
Patients couverts par la Régie données sur les demandes de paiement	Mortalité	1% Hct	1,03	11
IC décompensée aiguë essai clinique	Décès ou réhospitalisation	10 g/L Hb	1,12	12
Patients non hospitalisés souffrants d'IC	Mortalité	Anémié vs non anémié	1,38	13

Hct = hématocrite ; Hb = hémoglobine (g/L) ; IC insuffisance cardiaque ; VG = ventricule gauche ; Adj HR/OR = adjusted hazard/odds ratio P = 0,84 # = risque relatif

complètement l'anémie. Ceci suggère donc que le déficit en Ang II constitue la cause principale de l'anémie.<sup>23</sup> On a montré qu'à doses thérapeutiques, les IECA réduisaient la sécrétion rénale d'érythropoïétine, chez les patients souffrant d'hypertension, d'insuffisance rénale, de polyglobulie et d'IC chronique.<sup>2</sup> Le rôle de l'Ang II dans l'érythropoïèse a été récemment conforté par les observations de l'essai Val-HeFT dans lequel l'utilisation du Valsartan a été associée à une baisse significative et persistante des taux d'hémoglobine.<sup>15</sup>

L'anémie liée à une inflammation chronique est particulièrement fréquente chez les patients souffrant d'IC à un stade pro-inflammatoire qui se traduit par un taux durablement élevé de cytokines sériques.<sup>24</sup> L'Hepcidine est un petit (20-25 acides aminés) peptide anti-microbien exprimé et sécrété dans la circulation par le foie, en réponse à une inflammation chronique.<sup>25-16</sup> L'Hepcidine inhibe l'excrétion de fer dans les macrophages et les entérocytes en le liant à une protéine essentielle dans le transport du fer, la ferroportine.<sup>27</sup> Dans l'IC, on a clairement montré que le taux des cytokines sériques est élevé: ce qui pourrait également jouer un rôle clé dans la médiation de l'anémie de la maladie chronique, en réduisant l'apport en fer et en induisant une résistance aux actions de l'érythropoïétine.<sup>27</sup> Le concept de résistance à l'érythropoïétine est une fois de plus conforté par de récentes observations faites sur des patients atteints d'IC, chez qui les taux élevés d'érythropoïétine plasmatique sont associés à un pronostic dégradé et à une détérioration de la fonction du VG, indépendamment des taux d'hémoglobine et des autres marqueurs reconnus de la sévérité de l'IC.<sup>28,29</sup>

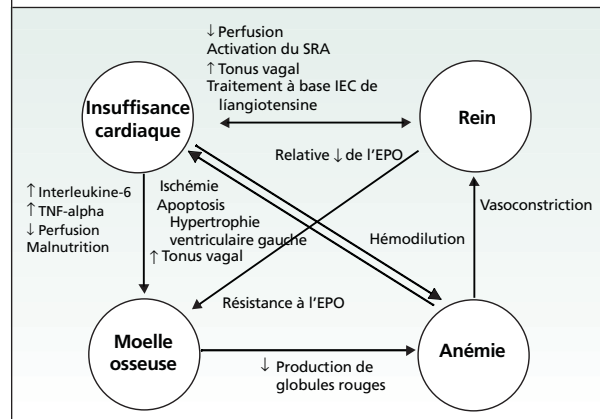
L'IC et la maladie rénale chronique (MRC) évoluent souvent vers un stade terminal, même avec un traitement médical optimal; la MRC est présente chez environ la moitié des patients souffrant d'IC. L'anémie est l'un des facteurs communs aux deux maladies. L'IC peut être la cause ou aggraver à la fois l'anémie et la MRC, et la MRC peut être la cause ou aggraver l'anémie et l'IC. Il existe donc un cercle vicieux entre ces 3 maladies, chacune causant ou aggravant l'autre. Ce cycle a été appelé le «syndrome de l'anémie cardio-rénale-» (Tableau

1).<sup>3,24</sup> Il est bien connu que la MRC est associée à une altération de la production d'érythropoïétine par le rein, conduisant à un état de déficience relative en érythropoïétine. Chez les patients hospitalisés, les prises de sang fréquentes constituent une cause importante d'anémie iatrogénique. En effet, chez les patients admis dans un service hospitalier ou dans une unité de soins intensifs (USI), les prélèvements de sang répétés entraînent une anémie significative ou aggravent une anémie préexistante.<sup>30,31</sup> À l'évidence, les patients atteints d'IC avancée et souvent hospitalisés sont particulièrement susceptibles de développer une anémie iatrogénique.

### Treatment of anemia

Le rôle physiologique de l'érythropoïétine qui stimule l'érythropoïèse et augmente la concentration en l'hémoglobine a été clairement relié à une amélioration de l'approvisionnement des tissus en oxygène. Cependant, l'érythropoïétine

**Figure 1 : Interaction entre l'IC, la fonction rénale et l'hématopoïèse, dans le cadre du syndrome de l'anémie cardio-rénale**



EPO = Erythropoïétine ; SRA = Système rénine/angiotensine GR = Globules rouges ; TNF = Facteur de nécrose tumorale IL = Interleukine

et son récepteur jouent un rôle biologique significatif au niveau des tissus situés en dehors du système hématopoïétique et ceci a suscité un grand intérêt vis à vis de l'érythropoïétine en tant que nouvel agent cytoprotecteur, à la fois au niveau du système neuronal et du système vasculaire.<sup>32</sup> L'érythropoïétine module toute une série de processus cellulaires dont le développement de cellules souches précurseurs, l'intégrité cellulaire et l'angiogenèse. De même, on considère aujourd'hui que l'érythropoïétine a des applications dans de nombreuses maladies, notamment l'ischémie cérébrale, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque chronique congestive.<sup>32</sup>

Dans une étude prospective portant sur 101 patients ayant eu un premier infarctus du myocarde (IM) et ayant subi avec succès une intervention en urgence au niveau des coronaires (IUC) dans les 12 heures, le niveau maximum de créatine kinase et la libération cumulée de créatine kinase étaient significativement plus bas chez les patients dont l'érythropoïétine était au-dessus de la médiane, que chez ceux dont les niveaux se situaient en dessous de la médiane. Ces données permettent de penser qu'un taux élevé d'érythropoïétine endogène peut, potentiellement, faire en sorte que la taille de l'infarctus sera plus petite chez les patients développant un infarctus du myocarde aigu et sévère et ayant subi une ICP avec succès.<sup>33</sup> Ceci pourrait être attribué à l'effet potentiellement protecteur de l'érythropoïétine endogène vis à vis de la lésion ischémique et de la reperfusion chez l'homme.

Étant donné qu'un petit nombre de cellules progénitrices endogènes (CPEs) peut faciliter l'identification des patients présentant un risque cardiovasculaire accru,<sup>34</sup> le rôle de l'érythropoïétine dans la stabilisation et dans la protection des CPEs peut favoriser l'amélioration du flot sanguin au niveau du myocarde et le fonctionnement de ce dernier, réduisant, de ce fait, les événements cardiovasculaires indésirables.<sup>35</sup> Trois produits érythropoïétiques sont actuellement disponibles: l'époïétine alpha, l'époïétine-bêta et la darbépoïétine-alpha, chacun possédant des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques différentes.<sup>27</sup>

Les études cliniques menées avec NYHA, sur des patients atteints d'une IC de classe III/IV, dont le taux d'hémoglobine est < 12 mg/dL et qui sont réfractaires à une prise en charge médicale maximale, révèlent que l'érythropoïétine améliore les symptômes, les capacités physiques et la fonction ventriculaire gauche. Dans une étude menée sur 26 patients souffrant d'IC, l'époïétine recombinante humaine par voie sous-cutanée (rHuEPO) et du fer en injection intraveineuse, ont entraîné une augmentation du taux d'hémoglobine associée à une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, une augmentation de la fraction d'éjection du VG et une diminution du nombre d'hospitalisations.<sup>5</sup> Par la suite, ces auteurs ont mené un essai clinique ouvert, randomisé, sur 32 patients. Par voie sous-cutanée, la rHuEPO, associée à une supplémentation en fer, a entraîné une augmentation du taux d'hémoglobine, des améliorations de la classe fonctionnelle de NYHA, et de la fraction d'éjection du VG, une réduction du nombre d'hospitalisations,

et une baisse de l'utilisation de diurétiques.<sup>36</sup> Au cours d'un petit essai randomisé, on a réparti, au hasard, 26 patients en deux groupes recevant chacun soit un placebo, soit la rHuEPO; le traitement à base de rHuEPO a entraîné une augmentation significative des taux d'hémoglobine et des capacités physiques mesurées par la consommation maximale d'oxygène et par la durée des exercices sur une période de 3 mois.<sup>37</sup>

Pour atteindre et maintenir les taux cibles d'hémoglobine avec des agents érythropoïétiques, il faut que les réserves corporelles de fer soient suffisantes. Un apport supplémentaire de fer devrait être administré, en fonction des besoins, afin de maintenir une saturation de transferrine à 20 %, et un taux de ferritine sérique de 100 ng/mL.<sup>38</sup> Le recours à la transfusion sanguine devrait être évité à moins que le taux d'hémoglobine ne soit < 80 g/L ou dans le cas de pertes sanguines aiguës.

Chez les patients souffrant d'une IC clinique manifeste ou d'une coronaropathie et qui sont en hémodialyse, l'administration d'érythropoïétine dans le but d'augmenter leur taux d'hématocrite à 42% est associée à des séquelles néfastes et n'est donc pas recommandée.<sup>39</sup> Les effets indésirables du traitement à base d'érythropoïétine comprennent des effets de précancérisation, une hypertension, et des complications vasculaires (thrombose) qui peuvent limiter son utilisation en clinique. De nouvelles études sont nécessaires pour permettre de clarifier le lien existant entre l'anémie et l'IC, et pour vérifier si le fait de traiter l'anémie par l'érythropoïétine ou la darbépoïétine-alpha entraînera une amélioration durable des résultats cliniques chez ces patients.<sup>2,40</sup> Un essai randomisé, multicentrique, à double insu, contrôlé contre placebo, dénommé – « Etudes de l'Anémie dans un Essai sur l'Insuffisance Cardiaque » (STAMINA HeFT) – s'est achevé récemment. Dans cet essai, les patients atteints d'IC avec anémie ont été randomisés pour recevoir soit un traitement à base de darbépoïétine-alpha par voie sous-cutanée, soit un placebo, sur une période d'un an, le changement de statut fonctionnel constituant le critère clinique principal.<sup>40</sup> Un essai de phase III, récemment annoncé par Amgen Inc., a été conçu en vue d'examiner l'impact de la darbépoïétine-alpha sur les résultats cliniques, chez les patients atteints d'IC.

## Conclusion

En conclusion, il est probable que l'anémie joue un rôle dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Des études préliminaires montrent que le traitement à base d'érythropoïétine est bien toléré et qu'il est associé à un bénéfice clinique à court terme chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'hématocrite cible optimale, le schéma posologique de l'érythropoïétine, la quantité de fer à apporter en supplémentation ainsi que leur impact sur les résultats cliniques observés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque restent à déterminer. Des essais randomisés et contrôlés sont en cours. Ils permettront probablement de régler ces problèmes.

---

*Le D<sup>r</sup> Oudit est stagiaire en cardiologie à l'Hôpital St. Michael.*

## Références

1. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
2. Felker GM, Adams KF, Jr., Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-66.
3. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005;149:391-401.
4. Shamagian L. Anaemia is associated with higher mortality among heart failure patients with preserved systolic function. *Heart* 2005; Online First.
5. 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;35:1737-44.
6. 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;38:955-62.
7. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86:115-21.
8. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
9. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. 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;39:1780-6.
10. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. The interaction among sex, hemoglobin and outcomes in a specialty heart failure clinic. *Can J Cardiol* 2005;21:165-71.
11. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112-9.
12. 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;92:625-8.
13. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2214-20.
14. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
15. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-7.
16. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021-8.
17. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
18. Cleland JG, Gillen G, Dargie HJ. The effects of frusemide and angiotensin-converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J* 1988;9:132-41.
19. Marathias KP, Agroyannis B, Mavroumoustakos T, Matsoukas J, Vlahakos DV. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr Top Med Chem* 2004;4:483-6.
20. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-9.
21. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997;100:2310-4.
22. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-L-aspartyl-L-lysyl-proline. *J Clin Invest* 1996;97:839-44.
23. Cole J, Ertoy D, Lin H, Sutliff RL, et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;106:1391-8.
24. Iaina A, Silverberg DS, Wexler D. Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal-anemia syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:95-100.
25. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts; molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285-97.
26. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
28. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000;2:393-8.
29. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:63-7.
30. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
31. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med* 2005;20:520-4.
32. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005;293:90-5.
33. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1406-12.
34. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999-1007.
35. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004;103:921-6.
36. 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;37:1775-80.
37. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-9.
38. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-7.
39. Besarab A. Iron and cardiac disease in the end-stage renal disease setting. *Am J Kidney Dis* 1999;34:S18-24.
40. Caiola K, Cheng JW. Use of erythropoietin in heart failure management. *Ann Pharmacother* 2004;38:2145-9.

## Résumé scientifique d'intérêt connexe

### La Darbépoïétine alpha améliore la fonction ventriculaire gauche chez les chiens non anémiques atteints d'Insuffisance Cardiaque avancée.

MAKOTO IMAI, VICTOR G. SHAROV, SHARAD RASTOGI, ET AL. DETROIT, MI

**CONTEXTE :** La Darbépoïétine alpha (Aranesp™, Amgen Inc.) est une protéine érythropoïétique utilisée dans le traitement de l'anémie. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique, qui sont également anémiques, on a démontré que les médicaments de type érythropoïétine entraînaient une amélioration clinique significative. La présente étude a testé l'hypothèse selon laquelle, même en l'absence d'anémie, la Darbépoïétine alpha, en monothérapie à long terme, améliore la fonction ventriculaire gauche et atténue le remodelage du VG chez les chiens atteints d'IC avancée.

**METHODE :** Des études ont été menées sur 14 chiens souffrant d'IC induite par une microembolisation intracoronarienne (fraction d'éjection du VG, FE -25%). Les chiens ont été répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant une injection sous cutanée par semaine de Darbépoïétine alpha (1.0 µg/kg, n = 7), l'autre ne recevant aucun traitement du tout (témoins, n=7). Au moment de la randomisation, les taux d'hématocrite (HCT) et d'hémoglobine (Hgb) se situaient dans des limites normales. La fréquence cardiaque (FC), la pression en fin de diastole au niveau du ventricule gauche (VGPF), le volume du VG en fin de systole (VGVFS), et le volume du VG en fin de diastole (VGVFD), la FE, et l'index cardiaque ont été mesurés chez tous les chiens avant (PRE) et 3 mois après le début du traitement à la Darbépoïétine alpha ou en suivi (POST).

**RÉSULTATS :** Les données sont présentées dans le tableau. Chez les témoins, HCT et Hgb ont faiblement augmenté à 3 mois. Cette augmentation a été plus marquée et à la limite de la signification chez les chiens ayant reçu la darbépoïétine alpha. Chez les témoins, l'index cardiaque n'a pas changé, le VFD, le VFS et la VGPF ont augmenté, alors que la FE et le CI diminuaient après 3 mois de suivi. Le traitement à la darbépoïétine alpha n'a eu aucun effet sur l'index cardiaque, a empêché la baisse du VFD, a réduit le VFS et la VGPF et a augmenté FE et CI.

**CONCLUSIONS :** La protéine érythropoïétique darbépoïétine alpha en monothérapie à long terme a amélioré la fonction systolique du VG et empêché la dilatation progressive du VG chez les chiens non anémiques souffrant d'IC avancée. Ces résultats indiquent que la darbépoïétine alpha peut produire des effets positifs dans l'IC, indépendamment de la présence d'anémie.

<b>Résultats Hémodynamique, Angiographique et Hématologique</b>				
	<b>Témoins IC</b>		<b>IC + Darbépoïétine alpha</b>	
	<b>PRE</b>	<b>POST</b>	<b>PRE</b>	<b>POST</b>
<b>HCT (%)</b>	45 ± 3	49 ± 1	44 ± 2	59 ± 5*
<b>Hgb (g/dL)</b>	15,4 ± 0,9	16,8 ± 0,3	15,1 ± 0,6	19,3 ± 2,0
<b>VGPF (mmHg)</b>	16 ± 1	18 ± 1*	16 ± 1	11 ± 1*
<b>CI (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	1,75 ± 0,08	1,63 ± 0,05	1,61 ± 0,15	1,93 ± 0,12*
<b>VFD (ml)</b>	67 ± 3	73 ± 3*	66 ± 4	66 ± 4
<b>VFS (ml)</b>	50 ± 2	57 ± 2*	50 ± 3	46 ± 4*
<b>FE (%)</b>	25 ± 1	22 ± 1*	25 ± 1	30 ± 1*

\* = p < 0,05 PRE vs. POST

Présentation à l'AHA, novembre 2005

## Réunions scientifiques à venir

11 au 14 mars 2006

### La 55<sup>e</sup> réunion scientifique de l'American College of Cardiology (ACC) 2006

Atlanta, GA

Renseignements : ACC

Tél : 800-253-4636, ext. 694 /  
301-897-5400

Fax : 301-897-9745

Courriel : resource@acc.org

Siteweb: [http://www.acc.org/2006ann\\_meeting/registration/registration.htm](http://www.acc.org/2006ann_meeting/registration/registration.htm)

26 au 30 mars 2006

### 22<sup>e</sup> Colloque annuel sur la santé cardiovasculaire à lac Louise

Fairmont Chateau Lake Louise Hotel

Lake Louise, Alberta

Renseignements : Tél : 905-825-2575

Fax : 905-825-8127

Courriel : hallmarkinc@cogeco.ca

Siteweb : [http://www.acclakelouise.com/PDFs/regform2006\\_FR.pdf](http://www.acclakelouise.com/PDFs/regform2006_FR.pdf)

6 au 8 avril 2006

### Heart Failure Summit

Philadelphia, PA

Renseignements : American Academy of Family Physicians

Tél : 800 274-2237, 913 906-6000,  
813 641-0709

Courriel : fp@aafp.org or

nanmajor@aol.com

21 au 22 avril 2006

### 11<sup>th</sup> Annual Atlantic Canada Cardiovascular Conference Halifax, NS

Renseignements : Office of Continuing Medical Education:

Mary Ann Robinson

Tél : 902-494-1560

Courriel : CME@DAL.CA or

mary.ann.robinson@dal.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2005 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.