

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-208

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Médecine Générale)

Par

Anne-Gaëlle TREGUER
née le 28/08/1991 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2019

Etude de la prévalence de la sarcopénie chez les insuffisants cardiaques à FEVG
préservée comparée aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée

Président : Monsieur le Professeur Berrut
Directeur de thèse : Docteur Boureau
Membres du jury : Madame le Professeur de Decker
Monsieur le Professeur Trochu
Madame le Docteur Mathieu

REMERCIEMENTS

Au Jury de thèse

Au Président de Jury, le Professeur Gilles Berrut

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. C'est une grande satisfaction pour moi de bénéficier de cette formation de qualité en gériatrie à Nantes.

Au Directeur de thèse, le Docteur Anne Sophie Boureau

Je te remercie d'avoir dirigé ma thèse. Tu as su me mener au terme de ce travail avec pédagogie et patience. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère bénéficier encore de ton expertise par la suite. Merci pour ta disponibilité.

Au Professeur Laure de Decker

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous suis également reconnaissante de m'avoir orientée vers le Dr Boureau pour réaliser ce travail de thèse et de m'avoir encouragée à débiter l'assistantat avec l'équipe mobile gériatrique.

Au Professeur Jean-Noël Trochu

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur pour moi d'avoir étudié ce sujet qui vous intéresse.

Au Docteur Marie Mathieu

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés. Je te remercie également pour ton aide substantielle à ce travail.

A toutes les équipes hospitalières, médicales et paramédicales:

Merci de m'avoir accueillie et enseignée notre travail de tous les jours

Je souhaite remercier en particulier le Dr Guillot Pascale, d'avoir répondu avec bienveillance à mes questions ainsi que le Dr Brisseau Jean-Marie, pour m'avoir permis de bénéficier de votre expérience.

Je remercie également le Dr Vercoutère Michelle, le Dr Le Galèze Thierry et le Dr Barreau Laurent pour m'avoir fait découvrir et aimer la médecine extra-hospitalière.

Enfin je tiens à remercier:

Ma famille, pour son soutien indispensable: mes chers parents, mes deux soeurs, Katell et Tifenn, ma grand-mère bien-aimée, mes oncles et tantes et tout le reste de ma famille à qui je pense souvent. Je citerai bien nos animaux aussi mais il y en a trop.

Pierre, pour ta présence, ton écoute et ta confiance qui me sont si précieux et pour tout le reste. Merci à Laurence et Patrick pour votre bienveillance.

A mes amis du lycée, ma deuxième famille.

A mes amies de la fac de Brest, je suis heureuse d'avoir passé ces années d'externat avec vous.

Aux sablais, j'ai de la chance d'avoir rencontré autant de personnes formidables.

A mes co-internes des urgences de Saint-Nazaire et à chacune de nos retrouvailles toujours aussi agréables, que cela dure!

A mes DD de Bellier, mes amis et collègues de demain et en particulier, merci à Ludivine, pour notre compagnonnage.

A mes co-internes de la MAG, merci pour votre bonne humeur quotidienne.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADL: Activities of Daily Living
ADN: Acide désoxyribonucléique
AIT: Accident Ischémique Transitoire
ASM: Appendicular Skeletal Muscle ou muscle squelettique appendiculaire
ATP: Adénosine Tri-Phosphate
AVC: Accident Vasculaire Ischémique
AWGS: Asian Working Group on Sarcopenia
BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BIA: Bioelectrical impedance analysis ou impédancemétrie bioélectrique
BNP: B-type Natriuretic Peptide
BREF: Batterie Rapide d'Efficiency Frontale
CANGC: Centre Ambulatoire Nantais de Gérontologie Clinique
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
DAVO2: Différence de concentration en oxygène artério-veineuse
DFG: Débit de Filtration Glomérulaire
DMO: Densité Minérale Osseuse
DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry ou absorptiométrie biphotonique (à double rayon X)
ESC: European Society of Cardiology
ETT: Echocardiographie Trans-Thoracique
EWGSOP: European Working on Sarcopenia in Older People
FA: Fibrillation Auriculaire
FACS: Find-Assess-Confirm-Severity
FE: Fraction d'éjection
FEVG: Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
HTA: Hypertension Artérielle
IADL: Instrumental Activities of Daily Living
IC-FEP: Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche Préservée
IC-FER: Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche Réduite
ICSFR: International Congress on Sarcopenia and Frailty Research
IDM: Infarctus Du Myocarde
IGF-1: Insulin-like growth factor 1 ou facteur de croissance analogue à l'insuline
IL-6: Interleukine 6
IMC: Indice de Masse Corporelle
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IWGS: International Working Group on Sarcopenia

MMSE: Mini Mental State Examination

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide

NYHA: New York Association

OR: Odds-Ratio

Qc: Débit Cardiaque

SICA-HF: Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure

SPPB: Short Physical Performance Battery

SMM: Skeletal Muscle Mass ou masse musculaire squelettique

TDM: Tomodensitométrie

TNF-alpha: Tumor Necrosis Factor alpha ou facteur de nécrose tumorale alpha

TUG: Timed-up-and-go

UM: Unité Motrice

VG: Ventricule Gauche

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VO2 max: Volume Oxygen max ou la consommation en oxygène maximale

VPN: Valeur Prédictive Négative

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	8
La sarcopénie	9
Définition	9
Diagnostic	12
Physiopathologie de la sarcopénie.....	20
L'insuffisance cardiaque	26
Définition.....	26
Diagnostic	28
L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée	32
La sarcopénie dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée	40
Modifications du muscle squelettique dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.....	40
Lien entre sarcopénie et insuffisance cardiaque à FEVG préservée	42
HYPOTHESE	45
OBJECTIF PRINCIPAL	45
MATERIEL ET METHODOLOGIE	45
Type d'étude.....	45
Critères d'inclusion et d'exclusion	45
Objectifs et critères de jugement.....	47
Paramètres d'évaluation.....	49
Tests statistiques	53
Ethique.....	54
RESULTATS	55
Données générales	55
Comparaison des insuffisants cardiaques à FEVG préservée aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée.....	56
Caractéristiques des patients	56
Analyse univariée	59
Analyse multivariée.....	60
Comparaison des insuffisants cardiaques à FEVG préservée aux cas témoins	61
Caractéristiques des patients	61
Analyse univariée	64
Analyse multivariée.....	65
DISCUSSION.....	66

Prévalence de la sarcopénie chez les insuffisants cardiaques	66
Prévalence de la sarcopénie dans la population contrôle	70
Répartition IC-FEP vs insuffisants cardiaques à FEVG non préservée	71
Caractéristiques des patients	73
Limites de l'étude	76
Conclusion, perspectives.....	77
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXES	86

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire préservée (IC-FEP) est la forme la plus courante d'insuffisance cardiaque de la personne âgée. A l'inverse de l'insuffisance cardiaque systolique, il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant démontré son efficacité dans la prise en charge de cette pathologie. Une des explications à cet échec réside dans la diversité phénotypique de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (1). Initialement considérée comme une perturbation isolée de la fonction diastolique, de récents travaux ont révélé la participation d'un large éventail d'anomalies cardiaques et périphériques (2). Par exemple, des auteurs ont mis en évidence une association entre l'intolérance à l'effort, symptôme cardinal de l'IC-FEP et les modifications de la quantité et de la qualité des muscles squelettiques liées à l'âge. (3) L'hypothèse d'une sarcopénie liée à l'âge favorisant le développement de l'IC-FEP constitue une nouvelle piste dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie chez les personnes âgées.

La sarcopénie

Définition

Le terme « sarcopénie » est issu des racines grecques « sarx » pour la chair et « penia » pour la perte. Il a été introduit pour la première fois par Rosenberg en 1997 (4). La sarcopénie était définie initialement comme une perte excessive de masse musculaire associée au vieillissement. Par la suite, il est apparu que l'élément clé de cette pathologie était la perte de force musculaire (5). Cette dernière ne s'explique pas uniquement par la perte de masse musculaire mais comprend également le déclin de la puissance musculaire due à une altération de la qualité musculaire (6).

Différentes sociétés savantes travaillant sur la sarcopénie comme les groupes européen, asiatique et international (EWGSOP, AWGS et IWGS) ont émis plusieurs définitions pour favoriser les progrès dans l'identification et le traitement des personnes atteintes de sarcopénie. Selon ces dernières, la sarcopénie était jusqu'à présent définie par la présence d'une faible masse musculaire et d'une diminution de la force musculaire et/ou de la performance physique (5).

Au début de l'année 2018, le groupe de travail européen s'est réuni une seconde fois pour mettre au point une nouvelle définition reflétant les avancées scientifiques et cliniques de ces dernières années (7). Le groupe EWGSOP confirme que la faiblesse de la force musculaire est le paramètre principal de la sarcopénie. La force musculaire est actuellement la mesure la plus fiable de la fonction musculaire. Plus précisément, la présence d'une sarcopénie est probable quand une faible force musculaire est détectée. Le diagnostic est confirmé par la présence d'une faible quantité et/ ou qualité musculaire. Elle est considérée comme sévère lorsque ces critères sont associés à des performances physiques altérées.

Par ces nouvelles recommandations, l'EWGSOP2 sensibilise les professionnels de santé au dépistage et au traitement précoce de la sarcopénie afin de prévenir ou de retarder les effets indésirables de cette pathologie qui représente une charge lourde pour les patients et le système de santé.

Elle est aujourd'hui reconnue comme une maladie du muscle et rentre dans le cadre de la classification internationale des maladies depuis 2016 (7).

Epidémiologie

Le vieillissement normal est associé à une perte de la masse musculaire d'environ 1% à partir de 30 ans et s'accélère vers l'âge de 70 ans (5). Fréquemment décrite dans la population gériatrique, la sarcopénie débute en réalité tôt dans la vie. En effet, Silva et al. ont montré une diminution de la masse musculaire squelettique dès la 3ème décennie (8). Sa prévalence est croissante du fait du vieillissement de la population (9).

La sarcopénie affecte 5 à 13% des personnes âgées de 60 à 70 ans et jusqu'à 50% des patients octogénaires (5).

De nombreuses études ont montré que les hommes présentaient une masse musculaire, une force musculaire et des performances physiques supérieures aux femmes quel que soit l'âge. Or, plus la force musculaire initiale est élevée plus le déclin est rapide. Ainsi les hommes ayant plus de force musculaire, perdent aussi plus vite. Le même constat est réalisé pour les performances physiques. (10)

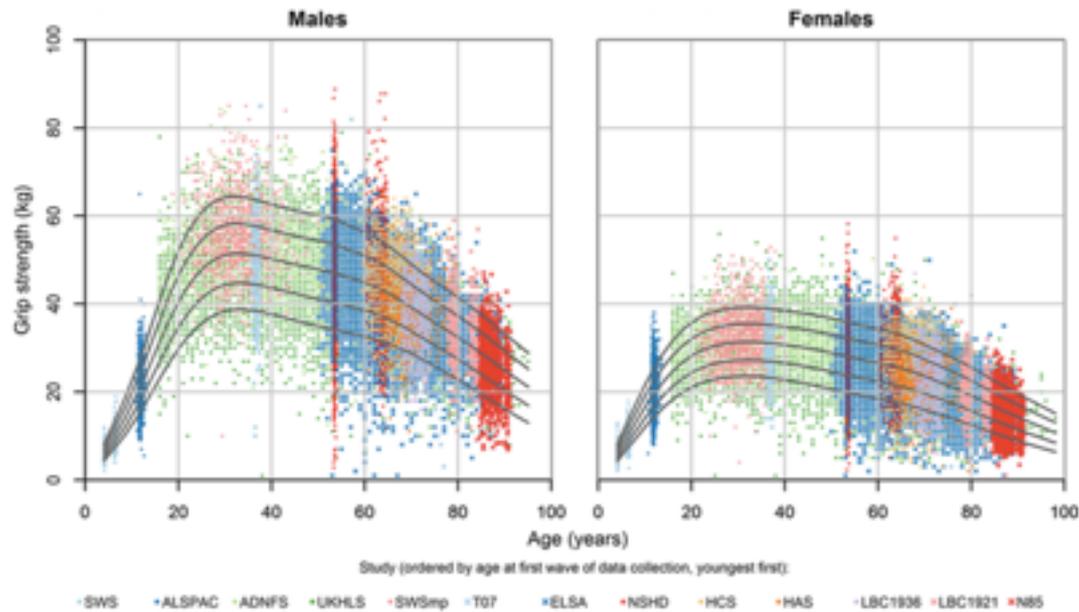


Fig. 1 Cross-cohort centile curves for grip strength. Centiles shown 10th, 25th, 50th, 75th and 90th. ADNFS Allied Dunbar National Fitness Survey, ALSPAC Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ELSA English Longitudinal Study of Ageing, HAS Hertfordshire Ageing Study, HCS Hertfordshire Cohort Study, LBC1921 and LBC1936 Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936,

N85 Newcastle 85 + Study, NSHD Medical Research Council National Survey of Health and Development, SWS Southampton Women's Survey, SWSmp mothers and their partners from the SWS, T-07 West of Scotland Twenty-07 Study, UKHLS Understanding Society: the UK Household Panel Study [25]

Figure tirée de l'article *Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse* de Shaw et al. (11)

Morbi-mortalité

La sarcopénie est fortement associée à une mortalité précoce (9,12,13). Elle est également fréquente chez les patients âgés hospitalisés. Vetrano et al. en 2014 ont montré qu'elle était associée de façon indépendante à la mortalité durant l'hospitalisation et à moyen terme (13).

De plus, la sarcopénie est responsable d'effets délétères sur la santé notamment en entraînant une perte de la mobilité et une altération de la qualité de vie.

En effet, plusieurs études ont montré l'association d'une perte de force et de masse musculaire chez les personnes âgées avec le risque de chutes, la perte de mobilité et la survenue de fractures (7).

En 2012, les données issues de l'étude iLSIRENTE ont montré que les personnes âgées sarcopéniques avaient un risque de chute multiplié par 3 (12).

La méta-analyse réalisée par Moreland et al. a également retrouvé un lien entre la faiblesse du haut ou du bas du corps avec le risque de chutes. Toutes deux étaient corrélées à l'incidence des chutes cependant la faiblesse des membres inférieurs était un meilleur facteur prédictif de chutes que la faiblesse du haut du corps. (14)

En 2014, une étude prospective brésilienne montrait l'intérêt du dépistage de la sarcopénie pour prédire la survenue d'une atteinte des fonctions instrumentales dans les activités de la vie quotidienne (IADL) (15).

Outre la diminution de la force musculaire et de l'endurance, la sarcopénie entrave l'accès à une alimentation adaptée des personnes âgées, par exemple en majorant des troubles de la mastication. Le déficit d'apport est compensé par un hypercatabolisme des protéines musculaires entraînant un cercle vicieux avec aggravation de la sarcopénie (16,7).

Diagnostic

Pendant de nombreuses années, la recherche sur la sarcopénie a été limitée par l'absence de consensus pour définir des variables diagnostiques. C'est pourquoi les groupes de travail asiatique (AWGS) puis européen (EWGSOP) ont mis à jour et élaboré des cut-offs pour différents paramètres diagnostiques afin de permettre une harmonisation des études sur le sujet.

Le but d'une réactualisation des recommandations de l'EWGSOP datant de 2010 était également de proposer une démarche diagnostique qui soit accessible à la pratique clinique pour détecter le plus précocement possible le diagnostic de sarcopénie (7).

Une sarcopénie est suspectée lorsqu'un patient présente des signes caractéristiques tels que les chutes, la sensation de faiblesse musculaire, une vitesse de marche lente, des difficultés à se lever de sa chaise ou une perte de poids anormale.

L'EWGSOP2 recommande alors en 2019 l'utilisation de l'algorithme « FACS » (Find-Assess-Confirm-Severity) :

Cet algorithme propose de dépister les patients grâce au questionnaire SARC-F puis d'identifier une faible force musculaire en évaluant la force de préhension et le lever de chaise. Pour confirmer la présence d'une faible masse musculaire, l'EWGSOP2 recommande en pratique clinique l'utilisation des méthodes de mesures par absorptiométrie à double énergie (DXA) ou par impédance bioélectrique. La DXA, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) seront utilisées plutôt en recherche. Enfin le Short Physical Performance Battery (SPPB), le Timed-up-and-go test (TUG) et la marche sur 400 mètres sont les mesures de référence pour évaluer les performances physiques et évaluer la gravité de la sarcopénie.

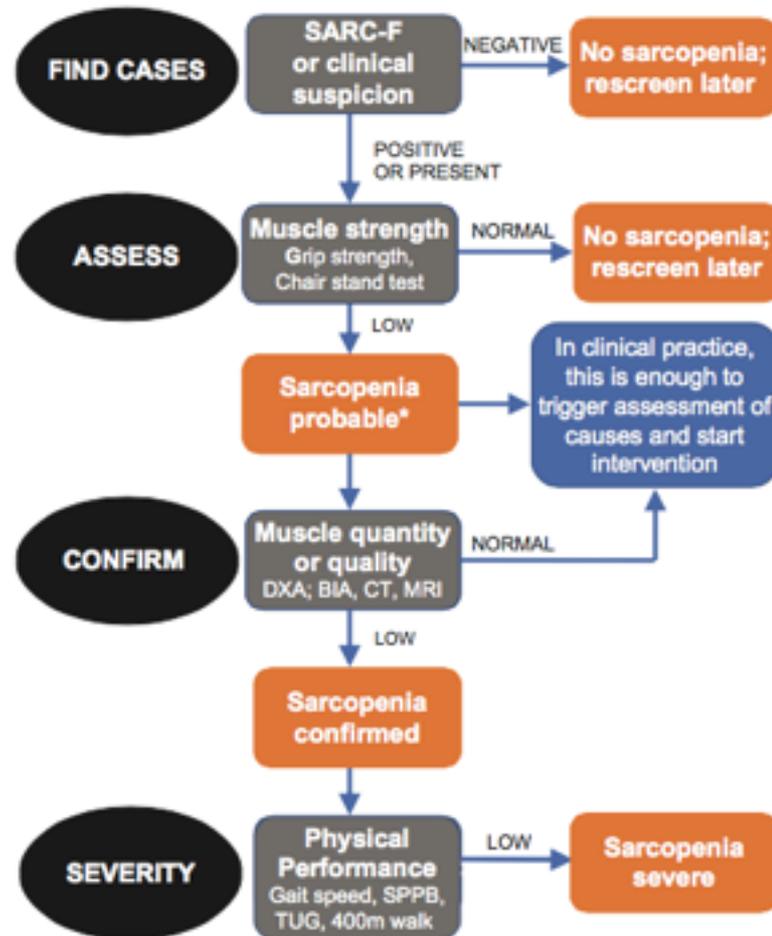


Figure 1. Sarcopenia: EWGSOP2 algorithm for case-finding, making a diagnosis and quantifying severity in practice. The steps of the pathway are represented as Find-Assess-Confirm-Severity or F-A-C-S. *Consider other reasons for low muscle strength (e.g. depression, stroke, balance disorders, peripheral vascular disorders).

Figure tirée de l'article de Cruz-Jentoft et al. *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis* (7)

Le questionnaire SARCF-F

Il utilise 5 items auto-déclarés et les réponses sont basées sur la perception par le patient de ses limites en termes de force, de capacité de marche, de facilité à se lever d'une chaise, de monter un escalier et de l'existence d'antécédent de chute. Cette échelle a été proposée comme une première approche de la sarcopénie en milieu de soins. Cependant,

la validité intrinsèque de ce questionnaire avec une sensibilité faible et une spécificité importante ne permet que le dépistage de cas sévères. L'intérêt d'une prise en charge est alors discutable chez ces patients car trop tardive (7).

Paramètres mesurables

1) La force musculaire

La mesure de la force de préhension est simple et peu coûteuse. Elle nécessite l'utilisation d'un dynamomètre à main étalonné dans des conditions de test bien définies, avec des données d'interprétation provenant de populations référencées. Une faible force de préhension est un puissant facteur prédictif de mauvais pronostic pour les patients hospitalisés, de limitations fonctionnelles, d'altération de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité toute cause et en particulier cardiovasculaire (17,18).

Le test de levé de chaise permet d'appréhender la force musculaire des membres inférieurs ainsi que l'endurance du patient (7).

2) La masse musculaire

La quantité de muscle peut être indiquée en tant que masse totale du muscle squelettique du corps (SMM: Skeletal Muscle Mass), en tant que masse du muscle squelettique appendiculaire (ASM: Appendicular Skeletal Muscle) ou en tant que surface transversale musculaire d'un groupe de muscles spécifiques.

Pour être plus précis, la masse maigre est un composant sans graisse ni os qui comprend le muscle et d'autres composants tels que la peau, les tendons et le tissu conjonctif. Les tissus mous appendiculaires maigres sont la somme des tissus mous maigres des bras et des jambes (19).

- L'imagerie par résonance magnétique et la tomodensitométrie:

Ces imageries sont le gold-standard pour l'évaluation non invasive de la masse musculaire. Elles utilisent notamment les zones de la 3e vertèbre lombaire et de la moitié de la cuisse pour estimer la masse musculaire totale. Ces méthodes sont peu utilisées en pratique clinique car irradiantes, peu accessibles, trop coûteuses et nécessitent une grande technicité dans l'analyse. Elles sont utilisées en recherche. En effet, la tomodensitométrie est utilisée pour analyser le muscle et la graisse dans les études épidémiologiques de composition corporelle. Son utilisation présente également un intérêt pronostique dans le dépistage de la sarcopénie chez les patients atteints de tumeurs, de pathologies hépatiques ou hospitalisés en unité de soins intensifs (16).

L'IRM est un outil puissant pour décrire l'anatomie des tissus musculaires et notamment pour délimiter les composants maigres et gras. Son intérêt réside également dans sa capacité à fournir des données spectroscopiques pour différencier les lipides intra-adipocytaires et intra-myocellulaires. Cette technique s'appelle la spectroscopie à résonance magnétique des protons (16).

- L'absorptiométrie biphotonique par rayons X (DXA):

C'est un instrument plus largement disponible pour déterminer la quantité musculaire de manière non invasive. Cette technique est actuellement celle qui est privilégiée pour mesurer la masse musculaire mais elle comporte des inconvénients notamment d'accessibilité. Elle implique l'utilisation de l'ostéodensitométrie pour décomposer le tissu non osseux en masse maigre et masse grasse (16). Les mesures par DXA peuvent être influencées par l'état d'hydratation du patient (7).

- L'analyse d'impédance bioélectrique (BIA):

Cet outil ne mesure pas directement la masse musculaire, mais calcule plutôt une estimation de la masse musculaire basée sur la conductivité électrique du corps entier.

Pour des raisons de coût et de disponibilité (appareil portatif), la détermination de la masse musculaire basée sur la méthode BIA peut être préférable à la DXA.

- L'anthropométrie:

Elle est utilisée pour évaluer le statut nutritionnel des personnes âgées. Elle n'est pas recommandée en première intention pour quantifier la masse musculaire.

- Les outils en cours d'évaluation:

Le test de dilution à la créatine est une technique présentée par la conférence ICSFR (International Congress on Sarcopenia and Frailty Research) en 2019 permettant une quantification relativement directe de la masse maigre (20).

L'échographie des muscles est un outil reconnu en recherche et également en pratique pour étudier la quantité et la qualité musculaire. Actuellement les difficultés rencontrées pour cette méthode sont liées à la grande variabilité de la mesure intra et inter-individuelle en fonction au repos ou à l'effort, du type de groupe musculaire analysé (21).

Table 2 Advantages and disadvantages of methods that can be used to measure muscle mass and strength. The methods that are commonly used in research and clinical settings are shown in italics [9, 10]

Measurement methods	Advantages	Disadvantages
Muscle mass		
<i>DXA</i>	Three component model combining protein and minerals into "solids"	Unable to evaluate intramuscular fat
<i>Anthropometry</i>	Simple to measure	Lack precision and prone to overestimation Inter-observer variation may occur
Urine metabolites	Provides a useful approximation of muscle mass	Unsuitable for research and clinical practice
Isotope dilution methods	Administration of tracers and collection of samples is simple	Unsuitable for research and clinical practice
<i>Bio-electrical impedance</i>	Easy to use in both research and clinical settings	Lack of standardised methodology May be considered more as a surrogate muscle mass measure than a direct measurement
Air-displacement plethysmography	Highly reproducible	Relies on an assumption that the density of fat mass and fat-free mass are the same in all patients
MRI and CT	More sensitive to small changes than DXA	Large amount of radiation involved
Muscle strength		
Isometric/isokinetic	Recognised gold standard for measuring muscle strength	Cost and availability of equipment
Grip strength	Simple to measure	Variation in methodology makes comparisons between studies difficult Use of standard Jamar dynamometer may be difficult for some patients, e.g. Advanced arthritis

Table tirée de l'article de Shaw et al *Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse* (11)

3) Les performances physiques

Les performances physiques sont fortement liées aux capacités de locomotion. Une altération de ces dernières implique une perte de mobilité. Ces performances physiques dépendent non seulement du système musculo-squelettique mais aussi de la commande nerveuse à laquelle il est intégré: le système nerveux central et périphérique, ainsi que l'équilibre (6).

Les différents tests possibles sont : la vitesse de marche, le SPPB, le TUG et le test de marche sur 400 mètres.

- La vitesse de marche:

Ce test est largement utilisé dans la pratique et recommandé en première intention par l'EGWSOP2. Il est en effet facile d'utilisation et est considéré avec le lever de chaise

comme le facteur prédictif le plus important d'événements indésirables sur la santé des personnes âgées (7,22). Une vitesse de marche altérée est associée à un risque d'incapacité, de troubles cognitifs, d'institutionnalisation, de chutes et de mortalité (23,24). A l'aide d'un chronomètre, la vitesse de marche est mesurée sur une distance de 4 mètres. Une vitesse inférieure à 0,8 m/s est reconnue par l'EGWSOP2 comme un indicateur de sarcopénie grave.

- Le SPPB (Short Physical Performance Battery):

C'est un test composite qui comprend une évaluation de la vitesse de marche, un test d'équilibre et un test de lever de chaise. Il permet d'évaluer les performances physiques des membres inférieurs. Le score maximum est de 12 et un score inférieur ou égal à 8 points indique une performance physique pathologique (7).

- Le TUG (Timed-up-and-go):

Il est demandé aux individus de se lever d'une chaise standard, de marcher jusqu'à un repère situé à 3 mètres, de faire demi-tour et de rejoindre la chaise. L'EWGSOP considère ce test pathologique s'il est réalisé en plus de 20 secondes (7).

- Le test de marche sur 400 mètres:

Il évalue l'aptitude à la marche et à l'endurance. Il s'agit de réaliser 20 fois 20 mètres le plus rapidement possible. Il est altéré s'il n'est pas terminé ou s'il est réalisé en plus de 6 minutes (7).

Physiopathologie de la sarcopénie

Composition du muscle squelettique

Les protéines contractiles des muscles squelettiques sont l'actine et la myosine. Elles sont assemblées avec d'autres protéines régulatrices en structures appelées sarcomères. Ces derniers sont disposés en séquences répétées formant des structures tubulaires également connues sous le nom de myofibrilles. Ainsi chaque fibre musculaire est constituée d'un grand nombre de myofibrilles disposées parallèlement. La force générée par la fibre est proportionnelle au nombre de myofibrilles qu'elle contient.

La combinaison des fibres musculaires innervée par un même motoneurone est appelée unité motrice (UM) (16).

Il existe 3 types d'unités motrices (UM) déterminées par le type de myosine qu'elles expriment.

Les UM lentes contiennent moins de fibres et sont constituées de myosine de type I. Elles transmettent l'énergie à basse vitesse et les fibres se contractent relativement plus lentement.

Les fibres des UM lentes sont particulièrement riches en mitochondries et en myoglobine qui leur donne une couleur rougeâtre. Elles permettent ainsi une libération prolongée d'Adénosine Tri-Phosphate (ATP) à partir du métabolisme oxydatif des triglycérides et des glucides. L'exercice en aérobie est rendu possible par ces fibres.

Au contraire les UM rapides et fatigables sont constituées d'un plus grand nombre de fibres comprenant de la myosine de type IIb. En effet, elles contiennent moins de mitochondries et la glycolyse est la principale source d'ATP permettant ainsi de fournir une énergie considérable sur une période relativement courte. Elles convertissent donc plus

rapidement leur énergie que les fibres de type I et sont utiles lors d'exercices en anaérobie tels que le sprint ou l'haltérophilie.

Il existe un troisième type de fibres appelées UM rapides, résistantes à la fatigue. Elles contiennent de la myosine de type IIa et leur vitesse de contraction tout comme leur nombre de fibre est intermédiaire entre les UM lentes et les UM rapides (16).

Les rôles du muscle squelettique

L'importance du muscle squelettique dans le maintien de la masse, de la force et des performances physiques à l'origine des mouvements et des activités de la vie quotidienne est indéniable. En outre, il constitue une réserve en acides aminés pour la synthèse protéique notamment en contexte d'affection aiguë. Le muscle squelettique joue également un rôle dans le métabolisme glucidique car il est le principal site d'utilisation du glucose. Enfin, il contribue au métabolisme de base car il consomme de l'énergie sous forme d'ATP pour son fonctionnement (25).

Le tissu musculaire squelettique représente près de la moitié de la masse corporelle humaine. Compte tenu de son rôle central dans la mobilité, la production énergétique et la fonction métabolique, toute altération de ses propriétés a d'emblée un impact important sur la santé (16).

La sarcopénie primaire est définie par une sarcopénie liée uniquement au vieillissement et la sarcopénie est dite secondaire lorsque d'autres facteurs intrinsèques et extrinsèques interviennent. Faire la différence entre ces deux types de sarcopénie est primordiale d'un point de vue thérapeutique (26).

La sarcopénie primaire

1) Les modifications cellulaires

Le maintien de la masse musculaire résulte d'un équilibre dynamique entre synthèse et dégradation de protéines musculaires. Le vieillissement est associé à une diminution des facteurs hormonaux favorisant la synthèse protéique et à une expression accrue des facteurs endocriniens et inflammatoires contribuant au catabolisme des protéines (16).

En effet, avec le vieillissement, le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) présente une diminution de synthèse musculaire et hépatique. Ce dernier a un rôle anabolique, anti-catabolique et anti-apoptotique sur les fibres musculaires (16).

De plus, le taux de testostérone diminue de 1% par an à partir de l'âge de 30 ans. Ce déclin est associé à une réduction de masse musculaire et de force chez l'homme. Cela a été constaté en particulier sur les muscles des membres inférieurs (27,28). La testostérone a un rôle anabolisant et de maintien des cellules satellites musculaires (5).

En 2000, Franceschi et al. ont décrit le phénomène d'inflammation dans le spectre de l'immunosénescence, conduisant à une perte musculaire. En cas de processus inflammatoire mais aussi au cours du vieillissement physiologique, le catabolisme des protéines musculaires est favorisé par des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6) ou encore par des hormones comme le cortisol ou l'angiotensine (29).

Actuellement le dysfonctionnement mitochondrial est considéré comme un mécanisme prépondérant dans l'explication de la survenue de la sarcopénie et de la fragilité. Les

mitochondries sont essentielles au fonctionnement et à la survie des cellules musculaires. La production de radicaux libres est inhérente à la chaîne respiratoire mitochondriale. L'accumulation de ces derniers liée à l'âge provoque des altérations de l'ADN (acide désoxyribonucléique) mitochondrial (30).

2) Les modifications morphologiques du muscle

Le vieillissement entraîne de manière certaine un remodelage de l'unité motrice avec une perte des unités motrices lentes de type I et rapides de type II. Ce processus prédomine sur les fibres rapides de type II. Outre la perte d'unités motrices rapides, il semble y avoir une atrophie des fibres de type II. Ainsi les muscles deviennent plus petits et plus « lents »(16).

Il existe également avec le vieillissement un processus d'infiltration graisseuse du tissu musculaire. Ce remodelage majore la perte des fibres rapides et favorise la réduction de la masse musculaire et de la force (31).

Cette perte d'unités motrices rapides entraîne la diminution de la force et de la puissance musculaire nécessaire à des actions telles que se lever d'une chaise, monter des marches ou retrouver une posture après une perturbation de l'équilibre (16).

La sarcopénie secondaire

La sarcopénie secondaire est observée dans de nombreuses situations pathologiques. En effet, elle est retrouvée en situation d'alitement, d'insuffisance d'organe, de pathologies néoplasiques, inflammatoires ou encore endocriniennes comme le diabète (5).

La dénutrition est un facteur aggravant de la fonte musculaire liée à l'âge. La réduction des apports alimentaires, en protéines en particulier est classiquement observée et en lien avec des changements liés à l'âge (32).

L'immobilisation et la sédentarité prédisposent à la perte de la force musculaire. En cas de maladie aiguë, les conséquences sur la fonction musculaire sont dévastatrices chez la personne âgée (4).

Concepts apparentés

1) L'obésité sarcopénique

C'est un problème de santé émergent caractérisé par une perte de muscle associée à une infiltration du tissu musculaire par de la graisse et à l'augmentation de la masse grasse viscérale. L'obésité sarcopénique associe de manière synergique les risques de la sarcopénie et de l'obésité. En effet, Stephen et Janssen ont constaté une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire chez ces patients présentant une perte de force musculaire (33). Plusieurs études ont également montré une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues et en particulier chez les hommes (34,35).

L'obésité a de multiples effets indésirables sur le muscle squelettique comme l'inflammation, le stress oxydatif et l'insulino-résistance. L'insulino-résistance favorise le catabolisme musculaire, provoque des altérations mitochondriales et interfère avec la synthèse protéique des muscles squelettiques.

L'infiltration graisseuse du muscle squelettique est associée à une réduction de la force et des performances physiques (36).

2) La fragilité

La sarcopénie est une cause majeure de fragilité mais l'une ou l'autre peut survenir seule (5). La fragilité est une condition clinique dans laquelle une personne présente une vulnérabilité accrue à la dépendance voire à la mortalité en cas d'exposition à un facteur

de stress (37). Rockwood la définit comme une accumulation de déficits (38) tandis que Fried l'aborde sous l'angle d'un syndrome et définit le phénotype de fragilité. En évaluant la force musculaire par la préhension et la vitesse de marche, cette définition inclue les patients sarcopéniques (39). Cependant la fragilité reste un concept beaucoup plus large qui entraîne des conséquences négatives dans toute la sphère physique, cognitive et sociale du patient.

3) *La cachexie*

La cachexie est un syndrome métabolique complexe qui accompagne les maladies chroniques limitant la vie, avec une perte de poids et de muscle importante, avec ou sans perte de masse graisseuse. En règle générale, il existe un catabolisme accru qui ne peut être compensé par un simple support nutritionnel. Dix à quarante pour cent des patients atteints d'une maladie chronique comme l'insuffisance cardiaque, rénale, pulmonaire ou hépatique, un cancer ou une infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) souffrent de cachexie. L'importance de déceler ce syndrome réside dans son caractère hautement prédictif de mortalité et de non réponse aux traitements. L'inflammation joue un rôle prépondérant dans la pathogènes de la cachexie (7). Toutefois, il n'est pas toujours aisé de faire la différence entre cette dernière et la sarcopénie. Une personne avec une perte de masse musculaire ne présentant pas de perte de poids, ni d'anorexie ni de syndrome inflammatoire biologique n'a pas de cachexie (40).

La sarcopénie dans l'insuffisance cardiaque peut évoluer vers la cachexie cardiaque. Le pronostic est alors extrêmement mauvais avec des effets indésirables sur la capacité à l'effort, la qualité de vie et la survie (41).

L'insuffisance cardiaque

Définition

L'insuffisance cardiaque résulte d'une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle entraînant une réduction du débit cardiaque et/ ou une élévation des pressions de remplissage intracardiaque durant un effort ou au repos (42).

L'intolérance sévère à l'effort, estimée selon l'asthénie et mesurée objectivement par la diminution du pic de VO₂ (VO₂ max) est un marqueur de l'insuffisance cardiaque. Elle est associée à une altération de la qualité de vie et à une mortalité accrue (43).

Il existe deux grandes catégories d'insuffisance cardiaque définies selon la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). L'insuffisance cardiaque est dite à FEVG altérée si la FEVG est inférieure à 40% et à FEVG préservée si celle-ci est supérieure à 50%. Il existe une zone d'ombre entre 40 et 50% appelée insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire (42). L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est la forme qui prédomine chez les personnes âgées (42, 44, 45).

Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé majeur dans un contexte de population vieillissante et concerne 10 à 15% des patients de plus de 80 ans. La prévalence de cette pathologie augmente de façon significative avec l'âge faisant de l'insuffisance cardiaque une des principales causes d'hospitalisation chez les personnes âgées (46).

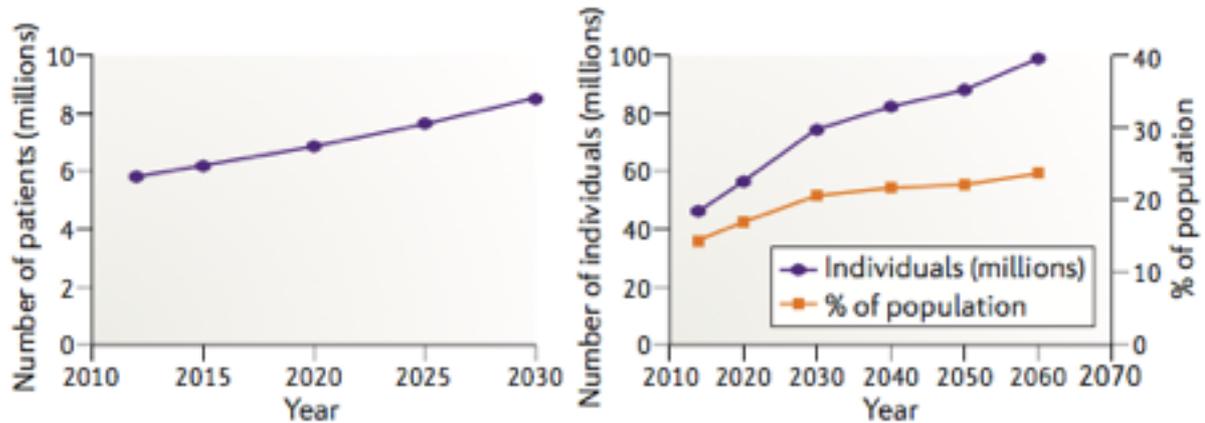


Figure 1 | Projected population burden of heart failure in the USA. a | Projected increases in the number of patients with heart failure in the USA from 2012 to 2030 assuming stable age-specific, sex-specific, and ethnicity-specific incidences¹. **b |** Increases are caused largely by the projected changes in population demographics, with increases in the number and percentage of individuals aged >65 years⁵.

Figure tirée de l'article de Dunlay et al. *Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction* (44)

Morbi-mortalité

Le vieillissement et la croissance de la population accroît la prévalence des facteurs de risque spécifiques de l'insuffisance cardiaque comprenant notamment le diabète et l'obésité. La présence de ces comorbidités aggrave le pronostic (47).

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque est sombre chez le sujet âgé. Après 80 ans, près d'un patient sur 4 décède dans les 3 mois suivant un épisode de décompensation cardiaque et 40 % meurent dans l'année (47). En outre, le risque de réhospitalisation est considérablement élevé chez les personnes âgées: de l'ordre de 25% à un mois et de 70% à un an. En revanche, les réhospitalisations ne sont pas majoritairement due à une récurrence d'insuffisance cardiaque ni même à des problèmes cardiologiques mais liées aux comorbidités présentes chez ces personnes âgées (46).

Diagnostic

Les symptômes fonctionnels et les signes cliniques

Contrairement aux signes cliniques, les symptômes sont rarement spécifiques de l'insuffisance cardiaque.

L'essoufflement à l'effort ou au repos, une intolérance à l'exercice, une dyspnée paroxystique nocturne, un œdème des extrémités et une orthopnée sont les symptômes le plus souvent décrits par les patients. Les signes cliniques les plus courants sont la turgescence jugulaire, les crépitations pulmonaires, un bruit de galop cardiaque et une hépatomégalie (42). (cf Annexe 1)

Les examens complémentaires

1) Les peptides natriurétiques

Le peptide natriurétique de type B est sécrété préférentiellement par les cardiomyocytes des ventricules en réponse à une surcharge volémique. La distension des parois ventriculaires initie la synthèse du précurseur pré-proBNP qui est par la suite clivé en proBNP puis en BNP (B-type natriuretic peptide), biologiquement actif. La libération de BNP favorise la relaxation myocardique, entraîne une vasodilatation périphérique et une diurèse accrue en s'opposant au système rénine-angiotensine. Enfin, le BNP est dégradé en peptide inactif, le NT proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) et est éliminé par les reins (48).

Les dosages du BNP et du NT proBNP peuvent être réalisés à visée diagnostique et pour évaluer la gravité de l'insuffisance cardiaque. Ces deux marqueurs sont également utilisés pour le suivi de la maladie.

Dans le cadre de symptômes non spécifiques tels que la dyspnée ou la prise de poids, ces marqueurs représentent une aide pour confirmer ou exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque (49).

Les valeurs normales hautes fixées par l'European Society of Cardiology (ESC) en 2016 en ambulatoire sont pour le BNP 35 pg/mL et pour le NT-proBNP 125 pg/mL. Lors d'épisodes aigus, ces seuils sont respectivement de 100 pg/mL et 300 pg/mL.

Pour ces seuils d'exclusion, les valeurs prédictives négatives sont similaires pour les deux types d'insuffisance cardiaque bien que ces marqueurs aient tendance à être plus élevés dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée que préservée. Le taux de BNP ou de NT-proBNP peut varier en fonction de nombreux paramètres comme la présence d'une fibrillation auriculaire, d'une insuffisance rénale, d'une obésité et de l'âge (42). Ainsi, une stratégie diagnostique optimale est proposée par Januzzi et al. en 2006 pour identifier l'insuffisance cardiaque aiguë en fonction de l'âge (50). Le seuil de 1800 pg/mL de NT proBNP est défini pour les personnes âgées de plus de 75 ans. En outre, ils utilisent, indépendamment de l'âge, le seuil de 300 pg/mL pour le NT proBNP en dessous duquel le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë est éliminé avec une valeur prédictive négative (VPN) de 98%. Oudejans et al. ont également montré que des valeurs de NT proBNP inférieures à 400 pg/mL permettaient d'éliminer le diagnostic d'une insuffisance cardiaque à un stade débutant dans une population âgée de 70 ans et plus (51).

Enfin les valeurs des peptides natriurétiques peuvent être normales chez les patients présentant une augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche uniquement à l'effort (49). (cf Annexe 2)

2) *L'échographie trans-thoracique*

Les patients présentant une suspicion d'insuffisance cardiaque doivent avoir une échographie trans-thoracique bi-dimensionnelle (ETT). Il s'agit d'un outil facile d'accès,

non irradiant et largement validé pour confirmer le diagnostic. L'ETT fournit des informations sur les fonctions systoliques et diastoliques des ventricules, sur l'épaisseur de la paroi du myocarde, sur la fonction valvulaire et sur la pression artérielle pulmonaire (42).

- La fonction systolique

La mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche se fait par la méthode de Simpson (2 et 4 cavités). Les techniques de Doppler permettent de calculer les variables hémodynamiques telles que le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. D'autres paramètres d'imagerie au Doppler tissulaire et d'estimation des contraintes subies par le ventricule permettent de détecter des anomalies plus fines à un stade pré-clinique de l'insuffisance cardiaque systolique (42).

- La fonction diastolique

La fonction diastolique est déterminée par ses propriétés de relaxation et de compliance. Elles sont évaluées de manière traditionnelle grâce à l'utilisation du Doppler pulsé et plus récemment avec le Doppler tissulaire qui n'est pas dépendant des conditions volémiques. Outre l'absence d'une fraction d'éjection altérée, des altérations fonctionnelles et structurelles du coeur sont donc mises en évidence à l'ETT (42).

La mesure échographique la plus importante pour déterminer la fonction diastolique est le rapport E/e' .

Le Doppler pulsé permet d'enregistrer l'onde E. Elle représente la vitesse maximale des globules rouges au moment du remplissage ventriculaire au niveau de l'orifice mitral.

Le Doppler tissulaire permet d'enregistrer l'onde e'. Elle correspond à la vitesse de déplacement de la paroi septale ou latérale du myocarde au niveau de l'anneau mitral dans le même temps c'est à dire en protodiastole. Au total, l'onde e' représente les capacités du ventricule gauche à se distendre lors de l'arrivée de sang dans le ventricule gauche (VG) tandis que l'onde E est considérée comme une estimation des différences de pressions maximales entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche.

Le rapport E/e' est donc le reflet de la pression intra-ventriculaire gauche en fin de diastole (52).

L'oreillette gauche est soumise à la pression du ventricule gauche en diastole. La pression intra-ventriculaire gauche anormalement élevée en cas de dysfonction diastolique est transmise alors à l'oreillette gauche dont le volume augmente pour suppléer cette défaillance.

La mise en évidence d'une augmentation du volume de l'oreillette gauche est un marqueur diagnostique d'insuffisance cardiaque diastolique ainsi qu'un bon facteur pronostique d'événements indésirables tels que la mortalité, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire et l'accident vasculaire ischémique (AVC) (52).

Les critères échographiques d'altérations structurelles sont:

- un volume atrial gauche > 34 mL/m²
- une masse ventriculaire gauche ≥ 115 g/m² chez les hommes et ≥ 95 g/m² chez les femmes.
- Les critères échographiques d'altérations fonctionnelles sont:
 - un rapport E/e' ≥ 13
 - e' (moyenne des ondes e' septale et latérale) < 9 cm/s.

D'autres mesures indirectes telles que la mesure de la régurgitation tricuspидienne sont disponibles.

La réalisation d'épreuve d'effort combinée à une échographie trans-thoracique permet de mieux appréhender une dysfonction diastolique à un stade précoce (42).

Ces valeurs de référence sont issues de l'étude NORRE publiées en 2015 par Caballero et al (53).

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP) est caractérisée par une symptomatologie d'insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale (supérieure ou égale 50%). Le diagnostic nécessite outre ces critères, la présence d'une élévation des peptides natriurétiques associée à la mise en évidence d'altérations structurelles et/ ou fonctionnelles myocardiques (42).

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

Table tirée des recommandations sur l'insuffisance cardiaque émises par l'European Society of Cardiology (42)

Les patients atteints de cette pathologie présentent essentiellement des symptômes d'intolérance à l'effort. Pour mesurer cette diminution de la capacité d'exercice, la mesure de la consommation d'oxygène et le pic de VO₂ max sont mesurés.

Kitzman a montré en 1991 que chez ces patients atteints d'IC-FEP, une diminution du pic de VO₂ max était associée à une réduction de l'augmentation du débit cardiaque à l'effort. L'augmentation des pressions de remplissage constatée empêchait selon la loi de Frank-Starling d'augmenter le volume d'éjection systolique à l'effort et entraînait donc une intolérance sévère à l'effort (54).

Epidémiologie

Avec le vieillissement de la population et l'impact des comorbidités associées, le nombre des personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est en constante augmentation.

Le sexe féminin est également rapporté dans de nombreuses études comme facteur de risque majeur de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP) (52,55).

Cependant, de récentes études rapportent, après ajustement sur l'âge l'absence d'une association pour l'IC-FEP avec le sexe féminin (44,56).

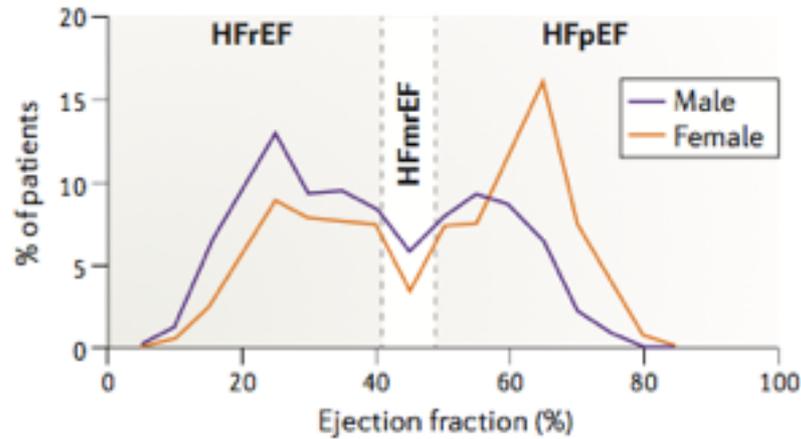


Figure 3 | Distribution of left ventricular ejection fraction in incident heart failure. The distribution of ejection fraction in 1,223 patients with incident heart failure (defined by Framingham criteria) from Olmsted County, Minnesota, USA, according to sex¹². HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction. Reproduced with permission from Dunlay, S. M. et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 5 (6), 720–726 (2012) <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/5/6/720.long>.

Figure 3 tirée de l'article de Dunlay et al. *Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction* (44)

Morbi-mortalité

Bien que les maladies cardiovasculaires soient l'une des principales causes de décès dans ce type d'insuffisance cardiaque, le pourcentage de décès liés aux comorbidités est également très élevé (44). Le taux de mortalité chez ces patients augmente avec le nombre de comorbidités et plus de 50% des patients sont décédés à 5 ans du diagnostic (52).

De plus, ces patients ont un risque d'hospitalisations répétées, une qualité de vie altérée et une limitation de leurs capacités fonctionnelles identique aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (44).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est complexe. Elle résulte de l'interaction de plusieurs mécanismes sous-jacents:

La plupart des études portent sur les anomalies diastoliques mais elles ne sont pas strictement nécessaires ni les seules à expliquer l'émergence d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Le vieillissement et les comorbidités sont associés à une diminution des capacités de relaxation et de compliance du système ventriculo-artériel à l'effort. Ce remodelage provoque une augmentation des pressions télédiastoliques du ventricule gauche et de la post-charge à l'origine d'une diminution du volume d'éjection systolique. Cette dysfonction diastolique est mise en exergue à l'effort car l'augmentation de la fréquence cardiaque diminue le temps de remplissage diastolique (57).

Il existe dans l'IC-FEP, comme dans l'insuffisance cardiaque systolique une régulation neuro-hormonale compensatoire mais responsable d'effets négatifs. La diminution du volume d'éjection systolique entraîne une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette dernière induit une vasoconstriction périphérique, une rétention hydro-sodée et une fibrose vasculaire. Ces modifications contribuent à l'hypertrophie cardiaque et à la détérioration progressive de la fonction ventriculaire. D'autres neurohormones (interleukine-6, facteur de nécrose alpha, vasopressine, etc) sont activées participant au remodelage cardio-vasculaire.

La réponse à la stimulation bêta-adrénergique est diminuée, ce qui entraîne une diminution de la fréquence cardiaque maximale et de la contractilité à l'effort (45).

Comorbidités

De nombreuses comorbidités sont fréquemment retrouvées dans l'IC-FEP avec en moyenne 5 pathologies chroniques par patient (58).

L'impact de ces comorbidités constitue un élément clé de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'IC-FEP.

Parmi les principales comorbidités cardiaques et non cardiaques participant à son développement:

- L'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité sont des facteurs de risque majeurs d'insuffisance cardiaque d'IC-FEP (56).
- L'antécédent d'infarctus du myocarde favorise l'apparition d'une insuffisance cardiaque, en majorité à fraction d'éjection altérée. (56) Toutefois, la coronaropathie touche approximativement 40 à 50% des patients atteints d'IC-FEP (59).
- La fibrillation auriculaire (FA) est considérée comme une des causes fréquentes d'insuffisance cardiaque. Elle intervient dans l'histoire naturelle de l'IC-FEP dans deux tiers des cas soit en la précédant soit en la compliquant. De plus, la présence de la FA aggrave son pronostic (60).
- La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sans différence significative selon la FEVG. L'insuffisance rénale, quelque soit sa sévérité est un facteur de gravité de l'insuffisance cardiaque. L'altération de la fonction rénale est considérée comme un facteur de risque important du développement d'une insuffisance cardiaque (60). En favorisant l'inflammation chronique, elle aggrave l'hypertension artérielle à travers les lésions endothéliales. Elle peut également provoquer des perturbations

dans les échanges hydro-sodés et entraîner une rétention d'eau et de sel inappropriée. D'autres mécanismes sous-jacents existent tels que l'anémie. Ces anomalies sembleraient précéder le développement de l'insuffisance cardiaque notamment à FEVG préservée. En ce qui concerne la pathogenèse de la néphropathie dans l'insuffisance cardiaque chronique, il convient de rappeler que les reins dépendent directement du débit sanguin et de la pression artérielle générée par le coeur (61).

- La broncho-pneumopathie chronique obstructive est également un facteur de risque de l'insuffisance cardiaque et confère un pronostic plus sombre à la maladie quelque soit la FEVG (60). Les apnées du sommeil surviennent chez plus d'un tiers des patients atteints d'insuffisance cardiaque qu'elle soit à FEVG préservée ou altérée. Elles sont associées à un mauvais pronostic de la maladie (42).
- Les pathologies du systèmes nerveux central (dépression, accidents vasculaires cérébraux et dysautonomie sévère) coexistent fréquemment avec l'insuffisance cardiaque, tout types confondus (42).
- La cachexie, la sarcopénie et la fragilité sont très présentes au cours de l'histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque et confèrent à la maladie un mauvais pronostic (42).

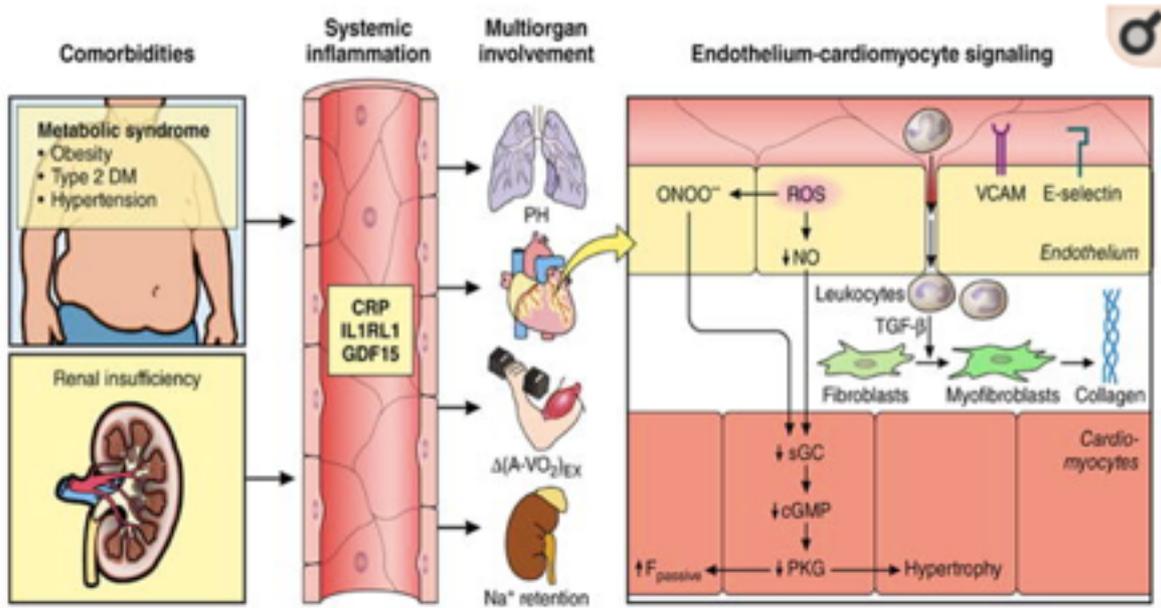


Image tirée de l'article *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Adult* de Upadhyay et al.: Signaux inflammatoires systémique et myocardique retrouvés dans l'IC-FEP (2).

Phénotypes de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Les comorbidités entraînent de façon synergique des anomalies structurelles et fonctionnelles ventriculaire et vasculaire qui aboutissent à une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (59). Alors que l'âge associé à l'hypertension artérielle peuvent suffire au développement d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée, Mohammed et al. ont proposé en 2012 un rôle aggravant des comorbidités dans la progression de cette pathologie (62).

Paulus et al. ont proposé une théorie en 2013 portant sur l'existence d'un état inflammatoire systémique favorisé par les comorbidités. Cette inflammation provoquerait des lésions microvasculaires des coronaires et plus largement de l'endothélium vasculaire systémique. Ce processus conduirait au remodelage ventriculaire puis au développement d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (63).

Cependant Mohammed et al. ont également démontré dans leur étude de cohorte prospective que les comorbidités n'expliquaient pas à elles-seules la survenue de ces

anomalies cardiovasculaires et qu'il existait également des mécanismes pathologiques propres à l'IC-FEP sous-tendant son développement (62).

Différents phénotypes ont été identifiés parmi les patients atteints d'IC-FEP en fonction des comorbidités, du profil clinique du patient et des remaniements cardio-vasculaires constatés.

Par exemple, comparés aux patients souffrant d'IC-FEP sans obésité, les patients obèses et atteints d'IC-FEP sont plus jeunes et présentent une hypertrophie ventriculaire gauche plus marquée. Ils ont également une espérance de vie plus longue, relativement au paradoxe de l'obésité.

De même, il existe possiblement un phénotype chez les patients diabétiques souffrant d'IC-FEP car ils sont plus jeunes et présentent un système vasculaire plus rigide (62).

Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, des phénotypes sont fréquemment associés à l'âge dont les causes suspectées sont:

- l'hypertension artérielle: elle est considérée comme un facteur de risque majeur de remodelage ventriculaire gauche (60,62)
- l'anémie et/ ou l'insuffisance rénale (62)
- l'obésité sarcopénique: l'obésité est très fréquente chez les patients souffrant d'IC-FEP. Haykowsky et al. ont montré en 2014 que les patients souffrant d'IC-FEP présentaient un excès de graisse dans les muscles de la cuisse associée à une diminution de la VO₂ max et des performances musculaires (3)
- la sarcopénie primaire

La sarcopénie dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Modifications du muscle squelettique dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Le principal symptôme retrouvé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est l'intolérance à l'effort. Une des causes identifiées pour expliquer cette symptomatologie d'effort est l'altération de la compliance ventriculaire gauche à l'origine d'une diminution du volume d'éjection ventriculaire (2). Il ne s'agit pas du seul mécanisme identifié pour expliquer ces symptômes. Une méta-analyse menée par Pandey et al. en 2015 a montré que l'entraînement physique permettait d'améliorer significativement les symptômes et la qualité de vie des patients atteints d'IC-FEP. En outre, ils n'ont pas constaté de changements significatifs de la fonction diastolique ventriculaire gauche ce qui laisse entendre l'importance du rôle joué par les facteurs périphériques non cardiaques tels que le muscle squelettique. (64)

L'intolérance sévère à l'exercice, symptôme cardinal de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est objectivée par la diminution du pic de consommation en oxygène (VO_2 max).

La VO_2 max est le produit du débit cardiaque (Q_c) par la différence de concentration en oxygène artério-veineuse ($DAVO_2$).

Haykowsky et al. ont montré en 2011 que la réduction de la VO_2 max chez les insuffisants cardiaques à FEVG préservée était le résultat d'une diminution du débit cardiaque et de la différence de concentration en oxygène artério-veineuse. Tandis que le premier est lié à une baisse de la fonction chronotrope, la seconde s'est révélée être un facteur prédictif puissant de la baisse de la VO_2 max dans l'IC-FEP, suggérant des troubles du métabolisme oxydatif du muscle squelettique (65).

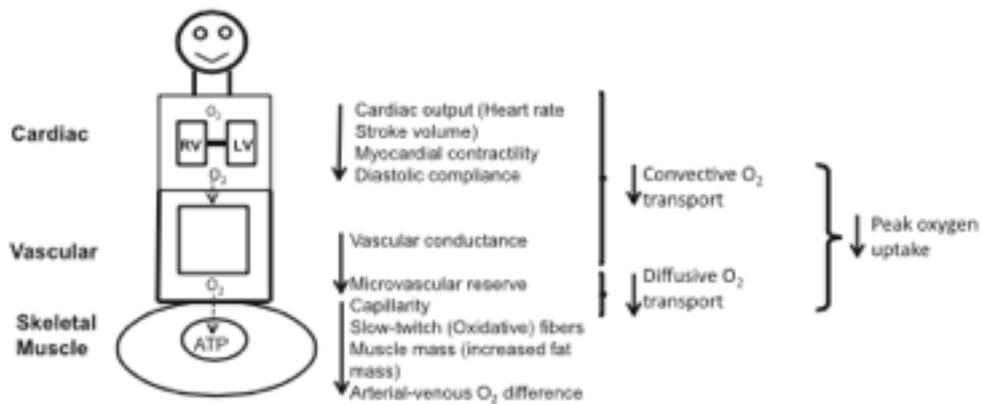


Fig. 3. Determinants of exercise intolerance in patients with HFpEF. ATP, adenosine triphosphate; LV, left ventricle; O₂, oxygen; RV, right ventricle.

Figure tirée de l'article de Upadhyay et al. *Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem* (2)

En utilisant l'absorptiométrie (DXA), Haykowsky et al. ont montré en 2013 que les personnes âgées atteintes d'IC-FEP avaient une masse maigre et des performances physiques nettement diminuées par rapport aux sujets sains du même âge. De même, ils constataient une association directe entre la diminution de la VO₂ max et la diminution de la masse maigre (66).

Ces données suggèrent donc des altérations dans le muscle squelettique pouvant contribuer à la réduction de la VO₂ max chez les patients âgés atteints d'IC-FEP.

Kitzman et Haykowsky ont retrouvé une modification de la répartition des fibres musculaires chez les patients âgés présentant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Comparés aux patients âgés sains, ils présentaient un pourcentage réduit de fibres de type I, un rapport fibres de type I sur fibres de type II et un rapport du nombre de capillaires par fibre abaissés. L'analyse multivariée permettait d'identifier le rapport capillaire par fibre et le pourcentage de fibres de type I comme des facteurs prédictifs indépendants de la VO₂ max.

Ces altérations sont différentes de celles constatées au cours du vieillissement qui consistent en une atteinte prédominant sur les fibres de type II. En revanche, ces anomalies semblent similaires à celles retrouvées dans le muscle squelettique des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée. Cependant ces analyses ont été réalisées chez 22 patients de 69 ans (67).

Lien entre sarcopénie et insuffisance cardiaque à FEVG préservée

Il existe très clairement un lien étroit entre modification du muscle squelettique périphérique et l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Cela a conduit certains auteurs à parler de myopathie dans ce contexte (68). Cependant, les modifications anatomo-pathologiques en termes de fibres musculaires diffèrent de la sarcopénie primaire due au vieillissement. Mais pour le moment, ces résultats reposent sur une seule étude réalisée chez l'homme et incluant 22 patients ayant une moyenne d'âge de 70 ans. (67)

Selon la définition clinique de la sarcopénie, il paraît indéniable que celle-ci soit présente dans l'IC-FEP:

Bekfani et al. ont montré en 2016 une force musculaire diminuée chez les insuffisants cardiaques à FEVG préservée (69) tandis que Kitzman et al. ont mis en évidence en 2017 une diminution de la masse musculaire des membres inférieurs chez les patients présentant une IC-FEP (68).

Les performances physiques des patients souffrant d'IC-FEP sont également perturbées. Haykowski trouvait en 2013 un score SPPB significativement réduit par rapport aux sujets sains. Ce score était positivement associé au pourcentage de masse maigre dans le corps et les jambes (66). Ceci est confirmé par l'étude de Bekfani et al. en 2016 qui retrouvait un

test de marche de 6 minutes plus altéré en présence de sarcopénie chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (69).

Pour Kinugasa et Yamamoto, la sarcopénie favorise le développement de l'IC-FEP à travers plusieurs mécanismes:

La sarcopénie primaire favorise l'apparition d'une infiltration graisseuse dans les muscles squelettiques. Cette dernière est responsable d'une activation de la réponse inflammatoire systémique et du développement d'une insulino-résistance. La régulation de l'adiponectine, cardioprotectrice, est également perturbée par l'augmentation du tissu adipeux dans le muscle.

La sarcopénie est elle-même vectrice d'insulino-résistance et d'inflammation. En effet, le muscle squelettique synthétise normalement des cytokines appelées myokines, permettant de contrôler la réponse inflammatoire et de sensibiliser le muscle à l'insuline. Les modifications du muscle en lien avec l'âge altèrent cette synthèse peptidique.

En outre, la carence en acides aminés induite par la sarcopénie empêche la synthèse par les autres organes d'une réponse anti-inflammatoire. Toutes ces perturbations métaboliques et endocriniennes induites par la sarcopénie accélèrent le remodelage cardiovasculaire permettant ainsi le développement d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (70).

Ces résultats suggèrent donc l'existence d'un phénotype particulier de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée dont le point de départ serait la sarcopénie.

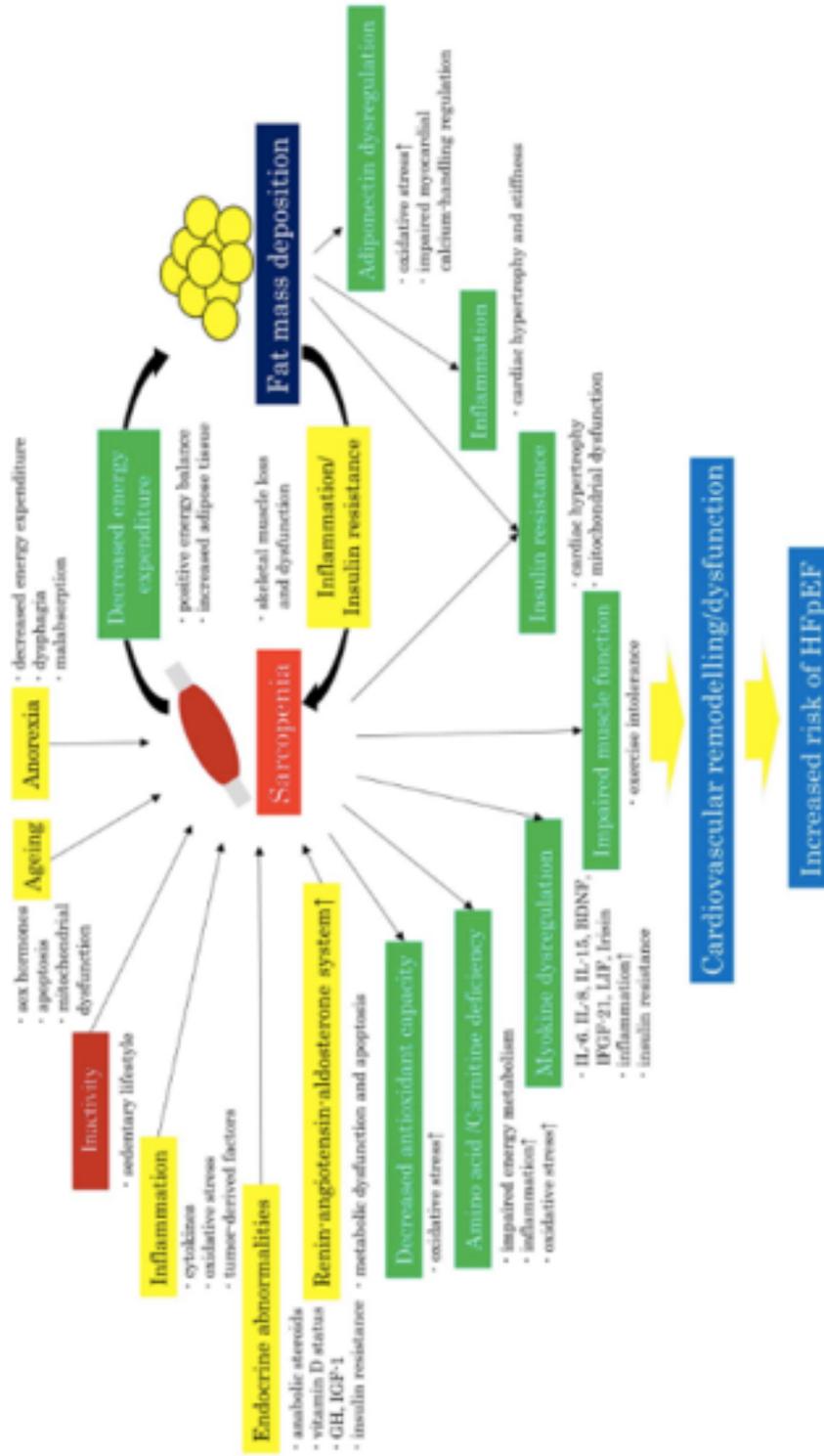


Figure 1 Possible mechanisms of development of HFpEF induced by sarcopenia. BDNF, brain-derived neurotrophic factor; FGF-21, fibroblast growth factor 21; GH, growth hormone; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; IGF-I, insulin-like growth factor-I; IL, interleukin; LIF, leukaemia inhibitory factor.

Figure tirée de l'article de Kinugasa et Yamamoto *The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction* (70)

HYPOTHESE

La prévalence de la sarcopénie est plus importante chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée comparés aux patients insuffisants cardiaques de type systolique et aux patients contrôles.

OBJECTIF PRINCIPAL

Notre objectif principal est donc de comparer la prévalence de la sarcopénie chez des patients âgés insuffisants cardiaques en les séparant en trois groupes: insuffisance cardiaque à FEVG préservée vs non préservée et insuffisance cardiaque à FEVG préservée vs contrôle.

MATERIEL ET METHODOLOGIE

Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, descriptive, non randomisée, non contrôlée.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons constitué une cohorte à partir de la liste de patients ayant réalisés une ostéodensitométrie couplée à une absorptiométrie à double énergie entre octobre 2009 et mars 2018 au Centre Ambulatoire Nantais de Gérontologie Clinique (CANGC).

Les patients étaient adressés soit par leur médecin traitant soit par les services hospitaliers du PHU9 - Gériatrie Clinique du CHU de Nantes pour la réalisation d'une ostéodensitométrie.

Les patients, dont l'âge était de 75 ans révolu, ayant une insuffisance cardiaque ont été inclus dans l'étude.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque hors décompensation aiguë était réalisé selon les recommandations de l'ESC 2016:

1. Présence de signes cliniques et/ ou de symptômes d'insuffisance cardiaque rapportés dans les courriers médicaux.
2. Une ETT permettant de calculer la FEVG: insuffisance cardiaque à FEVG altérée = FEVG inférieure à 40%, insuffisance cardiaque à FEVG intermédiaire = FEVG entre 40 et 49% et insuffisance cardiaque à FEVG préservée = FEVG supérieure ou égale à 50%.
3. Pour l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée et intermédiaire:
 - élévation des taux de peptides natriurétiques (BNP > 35 pg/mL et/ ou NT-proBNP >125 pg/mL)
 - associée à au moins un des deux critères suivants: modifications structurelle significative du ventricule gauche et/ ou de l'oreillette gauche et anomalie de la fonction diastolique (42).

Pour simplifier la comparaison, nous avons séparé les insuffisants cardiaques en deux groupes: insuffisants cardiaques à FEVG préservée ($\geq 50\%$) et insuffisants cardiaques à FEVG non préservée ($< 50\%$).

Nous n'avons également relevé que les valeurs de NT-proBNP, peptide natriurétique préférentiellement dosé au CHU par rapport au BNP.

Les échographies trans-thoraciques étaient récupérées soit directement sur le logiciel Millenium soit après contact téléphonique avec le secrétariat des cardiologues de ville.

Ont été exclus les patients n'ayant pas d'insuffisance cardiaque répondant à la définition détaillée dans les critères d'inclusion, y compris les patients insuffisants cardiaques sans ETT.

Constitution d'un groupe contrôle: un appariement sur l'âge et le sexe a été réalisé pour chaque patient insuffisant cardiaque à FEVG préservée. Ces derniers étaient également issus de la liste proposée par le CANGC.

Objectifs et critères de jugement

L'objectif principal est de comparer la prévalence de la sarcopénie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP) vs les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (IC-FER).

L'objectif secondaire est de comparer la prévalence de la sarcopénie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP) vs les patients contrôles.

D'après les nouvelles recommandations de l'EWGSOP2, le diagnostic de sarcopénie se fait sur l'association d'une diminution de la force musculaire et d'une perte de masse musculaire et enfin l'évaluation du degré de sévérité par la mesure des performances physiques (7).

Le critère de jugement principal de l'étude associe:

- La détermination de la masse musculaire appendiculaire à partir de la mesure réalisée par l'absorptiométrie à double rayons X (DXA). Les résultats de la DXA sont considérés pathologiques dès lors qu'au moins une des deux valeurs suivantes est altérée (7).
 - ASM (appendicular skeletal muscle mass): pathologique si inférieure à 20 kg chez l'homme et inférieure à 15 kg chez la femme
 - ASM/ taille au carré: pathologique si inférieure à 7kg/m² chez l'homme et inférieure à 6kg/m² chez la femme.
- L'évaluation de la force musculaire (7)
 - Hand-grip: pathologique si < 27 kg chez les hommes et < 16 kg chez les femmes
 - Lever de chaise: pathologique si réalisation de 5 levers en plus de 15 secondes ou si test incomplet

Les tests évaluant la force musculaire ont été regroupés pour limiter le nombre de sous-groupes et de données manquantes. Cependant si les tests de force musculaire n'étaient pas réalisés, le diagnostic de sarcopénie pour notre étude ne se faisait que sur la mesure de masse musculaire avec la DXA.

Paramètres d'évaluation

Les variables étudiées ont été recueillies pour chaque patient, à l'aide des courriers d'hospitalisation en gériatrie ou en cardiologie et des courriers réalisés au décours d'une hospitalisation de jour de gériatrie au CANGC.

Variables socio-démographique

- Age
- Sexe

Variables cardiologiques

- Stade de la dyspnée:

Le stade de la dyspnée était recueilli lorsqu'elle était précisée dans les courriers, selon la classification de la New York Heart Association, allant de 0 (absence de dyspnée) à 4 (dyspnée permanente). (cf Annexe 3)

- Cardiopathie ischémique:

Les antécédents d'infarctus du myocarde était recueillis lorsqu'ils étaient précisés dans les courriers,.

- Fibrillation auriculaire:

Le recueil d'une fibrillation auriculaire permanente parmi les antécédents était réalisé dès lors qu'elle était confirmée par plusieurs électrocardiogrammes pendant plus d'un an (42).

Variables gériatriques

- Troubles cognitifs:

Le recueil des tests cognitifs comportait:

- Le Mini Mental State Examination (MMSE): le MMSE est un test sur 30 points qui permet d'évaluer l'efficiace cognitive globale du patient. Le seuil pathologique était fixé en-dessous de 24/30 (71). (cf Annexe 4)
- La Batterie Rapide d'Efficiace Frontale (BREF): la BREF est un test sur 18 points destiné à l'exploration des fonctions exécutives. Le seuil pathologique était fixé en-dessous de 16/18. (72) (cf Annexe 5)

- Score de comorbidités:

L'échelle de Charlson a été utilisée pour évaluer l'index de comorbidité du patient. Il permet d'estimer le risque de décès à 1 an en fonction du nombre de comorbidités et de leur gravité (73). Le score était pondéré sur l'âge et nous avons considéré de façon systématique que l'hypertension artérielle était une pathologie vasculaire périphérique, que la démence se définissait par un MMS inférieur à 24 et qu'il existait une insuffisance rénale pour une clairance rénale inférieure à 60 mL/min selon la formule de Cockroft. (cf Annexe 6)

- Evaluation de la dépendance :

- Activities of Daily Living de Katz (ADL): l'échelle des activités basiques de la vie quotidienne comporte 6 items. (cf Annexe 7)
- Instrumental Activities of Daily Living de Lawton (iADL): l'échelle iADL modifiée comporte 4 items (cf Annexe 8)

- Lieu de vie:

Le lieu de vie a été séparé en 2 groupes: domicile ou autre (institution, foyer, etc).

- Thymie:

La thymie a été considérée basse lorsqu'il existait dans les antécédents, la notion d'épisode dépressif caractérisé associée à la prise d'un traitement antidépresseur.

- Nutrition:

L'état nutritionnel des patients était évalué en recueillant le poids, la notion de perte de poids lorsqu'elle existait, l'index de masse corporelle (IMC) et l'albumine (g/L).

La présence d'une dénutrition a été rapportée sans différencier le degré de sévérité (74).

(cf Annexe 9)

- Consommation de toxiques:

Les antécédents d'exogénose et de tabagisme ancien ou actif ont été recueilli lorsqu'ils étaient rapportés dans les courriers d'hospitalisation.

- Risque de chute:

Le risque de chute était défini dans l'étude par la survenue d'au moins deux chutes par an.

(75).

- Ostéoporose:

Le recueil des valeurs de densité minérale osseuse (DMO) a été réalisé. L'ostéoporose était confirmée pour une DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » (76).

Comorbidités

- Pathologies pulmonaires:

Le terme « pathologies pulmonaires » regroupait les pathologies « asthme » et « bronchite pulmonaire chronique obstructive » du fait de leur proximité nosologique et pour limiter le nombre de variables.

- Hypertension artérielle:

Le recueil d'une hypertension artérielle était réalisé lorsqu'elle était citée parmi les antécédents des courriers d'hospitalisation ou lorsque la prise d'un traitement anti-hypertenseur était rapporté.

- Obésité:

L'obésité était rapportée dès lors que l'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur ou égale à 30 kg/m².

- Diabète:

Les patients étaient considérés diabétiques de type 2 lorsque l'antécédent était rapporté dans les courriers d'hospitalisation, qu'ils aient un traitement anti-diabétique ou non.

- Fonction rénale et insuffisance rénale:

La fonction rénale a été appréciée par l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Le DFG a été estimé selon la formule de Cockcroft et Gault, car c'est la formule de référence pour l'étude de la fonction rénale du sujet âgé (77)

Clairance de la créatinine (mL/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k] / \text{créatinine}$

âge en années, poids en kg et k: coefficient de 1,23 chez l'homme et de 1,04 chez la femme (78).

- Anémie:

Le statut d'anémie était rapporté lorsque l'hémoglobine était en-dessous des valeurs de référence de l'hémogramme selon la définition de la Société Française d'Hématologie: homme < 13g/dL et femme < 12 g/dL

- Pathologies cérébro-vasculaires:

Le recueil des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux constitués (AVC) et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) était réalisé et regroupé sous le terme de pathologies cérébro-vasculaires.

Tests statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée pour l'ensemble des patients, puis en fonction des 3 groupes (contrôle, insuffisants cardiaques à FEVG préservée, insuffisants cardiaques FEVG intermédiaire ou altérée).

Les variables qualitatives sont : le sexe (homme/femme), la DXA pathologique (ASM <20kg chez l'homme et <15kg chez la femme et/ ou ASM/taille² <7kg/m² chez l'homme et 6kg/m² chez la femme), la force musculaire pathologique (oui/non), l'IDM (oui/non), la fibrillation auriculaire (oui/non), le risque de chute (oui/non), l'ostéoporose (oui/non), la dénutrition (oui/non), le MMSE < 24/30 (oui/non), la BREF < 16/18 (oui/non), la thymie basse (oui/non), le lieu de vie à domicile (oui/non), l'exogénose (oui/non), le tabagisme (oui/non), l'HTA (oui/non), l'obésité (oui/non), le diabète de type 2 (oui/non), les pathologies pulmonaires et cérébro-vasculaires (oui/non), l'insuffisance rénale avec une clairance selon la formule de Cockcroft inférieure à 60 ml/min (oui/non), l'anémie (oui/non) et le taux de BNP supérieur à 900 (oui/non).

Les variables quantitatives continues sont : l'âge, la FEVG, l'albumine, le Charlson, l'IMC, la NYHA (I, II, III ou IV), la clairance rénale selon la formule de Cockcroft, l'ADL, l'IADL, le MMSE,.

Les variables quantitatives ont été présentées avec pour chaque valeur : le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type et la médiane; elles ont été comparées en utilisant le test de Student pour données appariées.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et pourcentages (%), et comparées en utilisant le test de Mac Nemar.

L'analyse univariée a été utilisée pour sélectionner les variables les plus associées à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (seuil alpha fixé à 20%). Les variables de la

DXA et de la force musculaire, ainsi que les variables retrouvées en analyse univariée et celles identifiées comme confondantes ont été incluses dans l'analyse multivariée.

Une régression logistique a ensuite été menée pour les analyses univariées et multivariées. Les risques relatifs ont été exprimés en Odds Ratio (OR), avec un intervalle de confiance à 95%.

Pour les tests statistiques, une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS du service (version 19.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

Ethique

Compte tenu du caractère rétrospectif, monocentrique et mono-UIC de l'étude au sein d'un centre hospitalo-universitaire (Loi Jardé), le recueil du consentement des patients n'a pas été réalisé. De plus, par ce caractère rétrospectif et le suivi réalisé par le médecin traitant, cette étude n'a pas eu d'influence sur la prise en charge des patients.

Les données saisies dans la base Excel étaient parfaitement anonymes, et ne permettaient pas de remonter aux patients.

RESULTATS

Données générales

Entre octobre 2009 et mars 2018, 426 patients ont réalisé une ostéodensitométrie couplée à une absorptiométrie au Centre Ambulatoire Nantais de Gérontologie Clinique (CANGC). Ces patients étaient pour la plupart adressés au CANGC au décours d'une hospitalisation en gériatrie ou en cardiologie.

Selon les recommandations de l'ESC, 108 patients ont été diagnostiqués insuffisants cardiaques (25,4%). Ils ont été séparés en deux groupes selon la FEVG: insuffisants cardiaques à FEVG préservée (FEVG \geq 50%) et insuffisants cardiaques à FEVG non préservée (<50%).

Pour chaque cas d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, un appariement sur l'âge et le sexe a été réalisé avec les 318 patients restants non insuffisants cardiaques.

Parmi les 108 patients insuffisants cardiaques, 21 ont été exclus pour absence d'échographie trans-thoracique et 6 autres pour défaut d'appariement.

Au total, 81 patients insuffisants cardiaques et 69 patients contrôles ont été inclus. Soixante-neuf (85,2%) avaient une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (IC-FEP) et 12 (14,8%) une insuffisance cardiaque avec une FEVG inférieure à 50%.

Comparaison des insuffisants cardiaques à FEVG préservée aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des deux groupes, insuffisants cardiaques à FEVG préservée vs insuffisants cardiaque à FEVG non préservée (< 50%) sont résumées dans le *tableau 1*.

L'échantillon comprenait 69 (85,2%) patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée contre 12 (14,8%) patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG inférieure à 50%.

L'âge moyen de l'échantillon était de 86,7 ans (\pm 4,9 ans) et il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les deux types d'insuffisance cardiaque ($p = 0,44$).

La FEVG moyenne du groupe IC-FEP était de 65% (\pm 8,2 écart type) tandis que celle du groupe insuffisants cardiaque à FEVG non préservée était de 40,3% (\pm 5,5 écart type).

Le stade de dyspnée moyen des insuffisants cardiaques à FEVG préservée était de 2,2 (\pm 1,3) selon la classification NYHA. Du fait de données manquantes, il n'y avait pas de résultat concernant cette variable pour les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée.

Le taux de NT-proBNP était supérieur à 900 pg/mL chez 75,4% des patients insuffisants cardiaque sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,311$).

Variables d'intérêt

Pour le diagnostic de sarcopénie, seuls 17 patients avaient eu une évaluation de la force musculaire. Parmi ces 17 patients, il y avait une concordance parfaite avec les mesures de l'absorptiométrie, c'est-à-dire que les 10 patients avec une force musculaire altérée avaient également une perte de masse musculaire et vice-versa. Pour les 64 patients qui

n'avaient pas de mesure de la force musculaire, le diagnostic de sarcopénie a été fait sur les résultats de l'absorptiométrie. Au total, 64,2% des patients présentaient une sarcopénie dont 60,9% chez les IC-FEP et 66,7% chez les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,526$).

Parmi les 17 évaluations de la force musculaire recueillies, 66,7% des 15 valeurs du groupe IC-FEP étaient pathologiques tandis les deux seules valeurs du groupe insuffisants cardiaques à FEVG non préservée étaient normales.

Variables à différence de répartition statistiquement significative

Le groupe IC-FEP présentait plus de femmes (94,2% vs 58,3%, $p = 0,004$), était plus à risque de chutes (65,7% vs 30%, $p = 0,03$) et avait en moyenne une thymie plus basse (40% vs 9,1%, $p 0,047$).

Au contraire, les patients insuffisants cardiaques avec une FEVG inférieure à 50% présentaient plus souvent dans leurs antécédents un infarctus du myocarde (54,5% vs 24,3%, $p = 0,039$) et avaient un Charlson plus élevé ($7 \pm 2,4$ écart type vs $5,2 \pm 2$ écart type, $p = 0,009$). Le Charlson moyen était de $5,48 \pm 2,1$ avec près de 45% des patients qui présentaient un score supérieur à 5.

L'évaluation de la dépendance retrouvait une répartition similaire entre les deux groupes avec un ADL moyen à $5,2 (\pm 1,2)$ chez les IC-FEP et à $5,4 (\pm 1,1)$ chez les IC à FEVG non préservée ($p=0,488$) tandis que l'IADL moyen était à $2,3 (\pm 1,3)$ dans les deux groupes ($p=0,925$).

Les deux groupes étaient comparables pour le reste des variables.

Tableau 1: Caractéristiques des deux groupes (patients IC-FEP vs IC systoliques, n= 81)

Caractéristiques	Total = 81	IC-FEP* = 69	IC FE non préservée** = 12	Données manquantes	p-value***
Age, années, moyenne ± écart type	86,7 (± 4,9)	86,5 (± 4,9)	87,7 (± 4,9)	-	0,440
Femmes, n (%)	72 (88,9)	65 (94,2)	7 (58,3)	-	0,004
FEVG, mmHg, moyenne ± écart type	61,7 (±11,6)	65 (±8,2)	40,3 (±5,5)	-	
Force musculaire pathologique, n (%)	10 (58,8)	10 (66,7)	0	64 (79)	0,072
DXA pathologique, n (%)	50 (61,7)	42 (60,9)	8 (66,7)	-	0,526
Dyspnée de la NYHA, moyenne ± écart type	-	2,2 (± 1,3)	-	33 (40,7)	-
NT-proBNP > 900	49 (75,4)	41 (73,2)	8 (88,9)	16 (19,8)	0,311
Infarctus du myocarde, n (%)	23 (28,4)	17 (24,3)	6 (54,5)	-	0,039
Fibrillation auriculaire, n (%)	49 (60,5)	42 (60)	7 (63,6)	-	0,818
Risque de chutes, n (%)	49 (61,3)	46 (65,7)	3 (30)	1	0,03
Ostéoporose, n (%)	53 (67,1)	46 (67,6)	7 (63,6)	2	0,793
Dénutrition, n (%)	45 (59,2)	40 (60,6)	5 (50)	5	0,525
Albumine, moyenne ± écart type	33 (±4,8)	32,8 (±5)	33,9 (±3,8)	7	0,515
IMC, kg/m2, moyenne ± écart type	25,8 (±5,9)	25,9 (±6,1)	25,2 (±5,2)	-	0,701
MMSE < 24, n (%)	46 (86,5)	40 (63,4)	6 (54,5)	7	0,572
MMSE, moyenne ± écart type	22,5 (±4,4)	22,7 (±4,1)	21,6 (±5,8)	7	0,434
BREF < 16, n (%)	22 (88,0)	20 (87,0)	2 (100)	56 (69,1)	0,586
Thymie basse, n (%)	29 (35,8)	28 (40)	1 (9,1)	-	0,047
Charlson, moyenne ± écart type	5,48 (±2,1)	5,2 (±2)	7 (±2,4)	-	0,009
IADL4, moyenne ± écart type	2,3 (±1,3)	2,3 (±1,3)	2,3 (±1,3)	3	0,925
ADL6, moyenne ± écart type	5,2 (±1,2)	5,2 (±1,2)	5,4 (±1,1)	24 (29,6)	0,488
Vit à domicile, n (%)	75 (92,6)	64 (91,4)	11 (100)	-	0,313
Exogénose, n (%)	2 (2,8)	2 (3,3)	0	9 (11,1)	0,542
Tabagisme, n (%)	8 (11,1)	6 (9,5)	2 (22,2)	9 (11,1)	0,257
HTA, n (%)	55 (68)	48 (69,6)	7 (63,6)	-	0,744
Obésité, n (%)	18 (22,2)	15 (21,4)	3 (27,3)	-	0,665
Diabète de type 2, n (%)	20 (24,7)	17 (24,6)	3 (27,3)	-	0,831
Pathologie pulmonaire, n (%)	18 (22,2)	15 (21,4)	3 (27,3)	-	0,665
Pathologie cérébro-vasculaire, n (%)	18 (22,2)	15 (21,4)	3 (27,3)	-	0,665
Cockroft < 60 ml/min, n (%)	65 (82,3)	55 (80,9)	10 (91)	2	0,419
Anémie, n (%)	52 (64,2)	44 (62,9)	8 (72,7)	-	0,526

* IC-FEP: Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée

** IC FE non préservée: Insuffisance cardiaque avec une FEVG < 50%

*** Test de Khi deux pour les variables qualitatives ou t-Test de Student pour les variables quantitatives.

Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le *tableau 2* ci-dessous.

Le sexe masculin ($p = 0,01$), la notion d'infarctus du myocarde ($p = 0,048$) et un Charlson ($p = 0,015$) élevé étaient des variables inversement associées à la présence d'une IC-FEP.

Tableau 2: Facteurs associés à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, en analyse univariée.

Variables	OR (IC 95%)*	p-value**
Age, années	0,948 (0,828-1,085)	0,436
Sexe masculin	0,135 (0,029-0,621)	0,01
DXA pathologique	0,635 (0,155-2,606)	0,528
Infarctus du myocarde	0,267 (0,072-0,987)	0,048
Fibrillation auriculaire	0,857 (0,229-3,203)	0,819
Dénutrition	1,538 (0,405-5,842)	0,527
IMC, kg/m ²	1,022 (0,915-1,142)	0,696
MMSE	1,449 (0,398-5,28)	0,574
Thymie basse	6,667 (0,808-55,016)	0,078
Charlson	0,693 (0,516-0,931)	0,015
IADL4	1,024 (0,631-1,662)	0,924
ADL6	0,775 (0,379-1,585)	0,485
Obésité	0,727 (50,172-3,083)	0,666
Diabète	0,855 (0,204-3,592)	0,831
Pathologie pulmonaire	0,727 (0,172-3,083)	0,666
Pathologie cérébro-vasculaire	0,727 (0,172-3,083)	0,666
Cockroft < 60 ml/min	0,423 (0,05-3,605)	0,431
BNP > 900	0,342 (0,039-2,967)	0,33

* OR (IC 95%): Odds Ratio (Intervalle de Confiance à 95%)

** p: différence statistiquement significative si $p < 0,05$

Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont exposés dans le *tableau 3*.

Il n'y avait pas de variable associée de manière indépendante à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Tableau 3: Facteurs associés à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, en analyse multivariée.

Variables	OR (IC 95%)*	p-value**
Age, années	0,932 (0,796-1,093)	0,387
Sexe masculin	0,249 (0,042-1,489)	0,128
DXA pathologique	0,817 (0,169-3,940)	0,801
Infarctus du myocarde	0,427 (0,084-2,157)	0,303
Charlson	0,787 (0,542-1,144)	0,210
Obésité	0,389 (0,061-2,476)	0,317
Diabète	2,052 (0,365-11,524)	0,414

* OR (IC 95%): Odds Ratio (Intervalle de Confiance à 95%)

** p: différence statistiquement significative si $p < 0,05$

Comparaison des insuffisants cardiaques à FEVG préservée aux cas témoins

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des deux groupes, insuffisants cardiaques à FEVG préservée vs contrôles sont résumées dans le *tableau 4*.

L'âge moyen des patients était de 86,5 ans (\pm 4,9 ans). Chaque groupe comportait 65 femmes (94,2 %).

Variables d'intérêt

Là-aussi, les patients contrôles avec une force musculaire altérée présentaient systématiquement des valeurs pathologiques de DXA. Quand l'évaluation de la force musculaire manquait, le diagnostic de sarcopénie était fait sur les résultats de l'absorptiométrie.

Au total, 69,6% des patients contrôles présentaient une sarcopénie pour 60,9% chez les IC-FEP, sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,23$).

Variables à différence de répartition statistiquement significative

Les patients du groupe IC-FEP présentaient une prévalence d'infarctus du myocarde (24,3% vs 10,1%, $p < 0,001$) et de fibrillation auriculaire (60% vs 10,1%, $p < 0,001$) supérieure au groupe contrôle. Ils avaient également un score de Charlson moyen plus important (5,2 vs 4, $p < 0,001$), une thymie plus basse (39,1% vs 30,4%, $p = 0,01$) et un risque de chute plus élevé (65,7% vs 60,3%, $p = 0,04$). En outre, ces patients étaient plus souvent obèses (21,4% vs 7,2%, $p < 0,001$) avec un indice de masse corporel plus élevé (25,9 vs 23,6, $p = 0,01$), diabétiques (24,6% vs 11,6%, $p < 0,001$) et souffraient plus

fréquemment de pathologies pulmonaires (21,4% vs 8,7%, $p < 0,001$) et cérébro-vasculaires (21,4% vs 18,8%, $p < 0,001$). Ils vivaient également plus souvent à domicile que le groupe contrôle (91,3% vs 88,4%, $p < 0,001$).

En revanche, le groupe contrôle souffrait plus d'ostéoporose (73,9% vs 67,6%, $p = 0,001$), ils étaient plus hypertendus (73,9% vs 69,6%, $p < 0,001$) et présentaient plus souvent une insuffisance rénale (84,1% vs 80,9%, $p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les troubles cognitifs, la dénutrition, les toxiques (alcool et tabac), les scores d'autonomie et de dépendance et pour la fonction rénale.

Tableau 4: Caractéristiques des deux groupes (patients IC-FEP vs contrôles appariés, n= 138).

Caractéristiques	Total = 138	IC-FEP* = 69	Témoins = 69	Données manquantes	p-value**
Force musculaire pathologique, n (%)	15 (65.2)	10 (66.7)	5 (62,5)	115 (83.3)	1.00
DXA pathologique, n (%)	90 (65.2)	42 (60.9)	48 (69.6)	-	0,23
Dyspnée de la NYHA, moyenne \pm écart type	-	2,2 (\pm 1,3)	-	21 (30,4)	-
Infarctus du myocarde, n (%)	24 (17.4)	17 (24.3)	7 (10.1)	-	<0,001
Fibrillation auriculaire, n (%)	49 (35.8)	42 (60)	7 (10,1)	1	<0,001
Risque de chutes, n (%)	86 (62.8)	46 (65.7)	40 (60.3)	1	0,04
Ostéoporose, n (%)	96 (70.6)	45 (67.6)	51 (73.9)	2	0,001
Dénutrition, n (%)	73 (55.7)	40 (60,6)	33 (50.0)	7	0,36
IMC, kg/m ² , moyenne \pm écart type	24,7 (\pm 5,3)	25.9 (\pm 6.1)	23,6 (\pm 4,2)	-	0,01
MMSE < 24, n (%)	72 (57.1)	40 (62,9)	32 (50.6)	12	0,23
MMSE, moyenne \pm écart type	22,6(\pm 4,8)	22,7 (\pm 4,1)	22.4 (\pm 5.2)	12	0.76
Thymie basse, n (%)	48 (34.8)	28 (39.1)	20 (30.4)	-	0,01
Charlson, moyenne \pm écart type	4,8 (\pm 2,1)	5,2 (\pm 2)	4 (\pm 1,7)	-	< 0.001
IADL4, moyenne \pm écart type	2,4 (\pm 1.3)	2,3 (\pm 1,3)	2,4 (\pm 1,3)	7	0,72
ADL6, moyenne \pm écart type	5,3 (\pm 1,1)	5,2 (\pm 1,2)	5,3 (\pm 0.99)	50 (30,8)	0,07
Vit à domicile, n (%)	124 (89.9)	64 (91.3)	60 (88.4)	-	<0,001
Exogénose, n (%)	4 (3.4)	2 (3.3)	2 (3.3)	19 (13.8)	0,157
Tabagisme, n (%)	12 (10.2)	6 (9,5)	6 (9.7)	20 (14.5)	0,614
HTA, n (%)	99 (71.8)	48 (69.6)	51 (73.9)	-	<0,001
Obésité, n (%)	20 (14.5)	15 (21.4)	5 (7.2)	-	<0,001
Diabète de type 2, n (%)	25 (18.1)	17 (24.6)	8 (11.6)	-	<0,001
Pathologie pulmonaire, n (%)	21 (15.2)	15 (21.4)	6 (8.7)	-	<0,001
Pathologie cérébro-vasculaire, n (%)	28 (20.3)	15 (21.4)	13 (18.8)	-	<0,001
Cockroft < 60 ml/min, n (%)	112 (82,4)	55 (80,9)	57 (84,1)	2	< 0,001

* IC-FEP: Insuffisance cardiaque à FEVG préservée

** Test de Mac Nemar pour les variables qualitatives ou t-Test de Student pour les variables quantitatives.

Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le *tableau 5* ci-dessous.

L'infarctus du myocarde ($p = 0,02$), la fibrillation auriculaire ($p < 0,001$), l'obésité ($p = 0,02$), les pathologies pulmonaires ($p = 0,04$) et un Charlson élevé ($p < 0,001$) étaient les variables significativement associées à la présence d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Tableau 5: Facteurs associés à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, en analyse univariée.

Variables	OR (IC 95%)*	p-value**
Force musculaire pathologique	1.2 (0,20-7.18)	0,84
DXA pathologique	0,68 (0,34-1.37)	0,28
Infarctus du myocarde	2,89 (1.11-7.52)	0,02
Fibrillation auriculaire	10,98 (4.55-26.48)	< 0.001
Risque de chutes	1,23 (0,61-2,47)	0,55
Ostéoporose	0,72 (0,34-1,51)	0,38
Dénutrition	1,60 (0,79-3.02)	0,18
IMC, kg/m2	1,09 (1,02-1,17)	0,013
MMSE moyen	1.01 (0,93-1,08)	0,77
MMSE < 24	1,59 (0,78-3.24)	0,20
BREF moyen	1.07 (0,89-1,28)	0,46
Thymie	1.46 (0.72-2.97)	0,28
Charlson	1,47 (1,18-1,82)	< 0.001
IADL4	0,95 (0,73-1,23)	0,72
ADL6	0,75 (0,54-1,03)	0,08
Vit à domicile	1,38 (0,45-4,21)	0,57
Exogénose	0.98 (0.13-7.21)	0,98
HTA	0,80 (0,38-1,69)	0,57
Obésité	3.55 (1,21-10.41)	0,02
Diabète de type 2	2,45 (0.99-6.24)	0,05
Pathologie pulmonaire	2.92 (1.06-8.04)	0,04
Pathologie cérébro-vasculaire	1,19 (0,52-2.75)	0,67
Cockroft < 60 ml/min	0,79 (0,32-1,91)	0,60

* OR (IC 95%): Odds Ratio (Intervalle de Confiance à 95%)

** p: différence statistiquement significative si $p < 0,05$

Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont exposés dans le *tableau 6*.

Les facteurs indépendamment associés à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée étaient le Charlson élevé ($p = 0,007$), la présence d'une fibrillation auriculaire ($p < 0,001$) et d'un diabète ($p = 0,02$).

Tableau 6: Facteurs associés à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, en analyse multivariée.

Variables	OR (IC 95%)*	p-value**
DXA pathologique	0,41 (0,11-1.42)	0,15
Dénutrition	1.57 (0,48-5.04)	0,45
HTA	0,39 (0.10-1.58)	0,18
Obésité	1.79 (0.27-12.00)	0,52
Diabète de type 2	6.81 (1.32-36.5)	0,02
Pathologie pulmonaire	0.80 (0.13-4.77)	0.80
Cockroft < 60 ml/min	0.41 (0.08-1.98)	0.27
Infarctus du myocarde	1.36 (0.22- 8.39)	0.74
Fibrillation auriculaire	31.46 (8.19-120.81)	< 0.001
Charlson	1.68 (1.15-2.46)	0,007
ADL6	0.76 (0.43-1.33)	0.34

* OR (IC 95%): Odds Ratio (Intervalle de Confiance à 95%)

** p: différence statistiquement significative si $p < 0,05$

DISCUSSION

Il s'agissait d'une première étude comparant directement la prévalence de la sarcopénie entre les insuffisants cardiaques à FEVG préservée versus les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée dans une population de sujets âgés.

Prévalence de la sarcopénie chez les insuffisants cardiaques

L'évaluation de la force musculaire associée à la mesure de la masse musculaire ne permettait pas de mettre en évidence une prévalence de la sarcopénie supérieure chez les insuffisants cardiaques à FEVG préservée par rapport aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée (60,9% vs 66,7%; $p = 0,526$). Il existe, dans la littérature peu d'études qui se sont intéressées à la prévalence de la sarcopénie chez les insuffisants cardiaques âgés:

Fulster et al. ont évalué en 2013 la prévalence de la réduction de masse musculaire chez des insuffisants cardiaques issus de la cohorte SICA-HF (the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure). La moyenne d'âge de leur échantillon était de 66,9 ans. Parmi les patients étudiés, 19,5% d'entre eux présentaient une sarcopénie. Chez ces derniers, 83,8% étaient atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (IC-FER) tandis que 16,2% seulement avaient une IC-FEP. Il existait, cependant un biais de recrutement car leur cohorte comportait en grande partie des insuffisants cardiaques à FEVG altérée (69%) (79).

Bekfani et al. en 2016 se sont aussi intéressés à la prévalence de la sarcopénie chez les patients présentant une IC-FEP. Les patients de leur échantillon étaient également issus de la cohorte SICA-HF et la moyenne d'âge de l'échantillon était de 69,8 ans (69). Ils ont ainsi montré un pourcentage de sarcopénie chez les insuffisants cardiaques à FEVG

préservée similaire à celui de la population mixte de Fulster et al. qui comprenait en majorité des insuffisants cardiaques à FEVG altérée (19,7% vs 19,5%).

Ces résultats étaient donc concordants avec ceux de notre étude car nous ne retrouvons pas non plus de différence significative entre les deux groupes d'insuffisance cardiaque concernant la sarcopénie.

Toutefois, la prévalence de la sarcopénie retrouvée dans la population de notre étude (60,9% chez les IC-FEP et 69,6% chez les IC à FEVG non préservée, $p=0,23$) était beaucoup plus importante que dans les travaux de Bekfani et Fülster (respectivement 19,5% et 19,7%) (69,79).

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce résultat:

Facteurs confondants de la sarcopénie

La comparaison des IC-FEP aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée retrouvait des patients très âgés (moyenne d'âge: 86,7 ans), dénutris (59,2%) et présentant de nombreuses comorbidités: une fibrillation auriculaire dans 60,5% des cas, un diabète de type 2 dans 24,7% des cas, une pathologie pulmonaire dans 22,2% des cas, une pathologie cérébro-vasculaire dans 22,2% des cas également, une clairance rénale inférieure à 60 ml/min selon la formule de Cockcroft dans 82,3% des cas et une anémie dans 64,2% des cas.

Or, ces variables sont fréquemment associées dans la littérature à la sarcopénie et peuvent avoir influencé la prévalence de la sarcopénie dans la population étudiée.

Ainsi, l'âge est un facteur de risque important de la sarcopénie (9,26,80) tandis que l'association entre le sexe et la sarcopénie est retrouvée de manière inconstante selon les études (9).

Sur le plan nutritionnel, un IMC abaissé et la présence d'une dénutrition sont deux marqueurs associés à la sarcopénie (7,13,81).

La sarcopénie est aussi fréquemment observée en présence de comorbidités autres que l'insuffisance cardiaque. Par exemple, il a été démontré que le diabète de type 2 était associé à une perte de masse musculaire (11,82). De même, la sarcopénie a été retrouvée chez 14,5% des patients présentant une BPCO et sa prévalence augmentait avec l'aggravation de la maladie (69). L'insuffisance rénale et l'anémie ont elles-même été associées à la perte de masse musculaire (83). Enfin, les pathologies cérébro-vasculaires peuvent être responsables de sarcopénie par le biais de nombreux mécanismes dont l'immobilisation (81).

Tandis que le tabagisme a aussi montré une contribution directe au développement de la sarcopénie, ce dernier n'était allégué que chez 11,1% des patients de l'étude (22).

Biais de recrutement

Par ailleurs, dans notre étude, il existe un biais de recrutement important. En effet, les patients de l'étude étaient issus d'une cohorte de patients suspects d'avoir une ostéoporose. Or, de nombreuses études ont montré une association entre la sarcopénie et l'ostéoporose (31). Il y avait donc dans la population étudiée, un risque augmenté de sarcopénie.

Actualisation de la définition de la sarcopénie

Pour identifier les patients sarcopéniques de l'étude, nous avons utilisé les recommandations de l'EWGSOP2 qui datent de 2019 ce qui n'est pas le cas des études qui ont précédé cette publication.

Ainsi, l'EWGSOP recommandait en 2010, dans son algorithme diagnostique l'usage de la vitesse de marche comme moyen de dépistage de la sarcopénie tandis qu'elle est aujourd'hui considérée comme un critère de sévérité de celle-ci (84). La finalité de cette mise à jour était de permettre un diagnostic précoce pour une meilleure prise en charge de la pathologie. Il en résulte que la sarcopénie est plus précocement dépistée par l'EWGSOP2 de 2019 ce qui augmente donc sa prévalence dans une population donnée (7). La forte prévalence de sarcopénie dans la population étudiée peut donc être en partie expliquée par l'actualisation de ces recommandations.

Diagnostiques différentiels de la sarcopénie

Dans l'étude proposée, le diagnostic de la sarcopénie était souvent réalisé uniquement sur la mesure de la masse musculaire par l'absorptiométrie, du fait de données manquantes concernant la force musculaire. Or, la force musculaire est un marqueur plus discriminant que la masse musculaire seule pour identifier la sarcopénie et ses effets indésirables (7). Ainsi, sans ce critère, il existait un risque de diagnostiquer sarcopénique une personne avec une perte de masse musculaire sans perte de force musculaire associée. Le diagnostic à évoquer dans ce cas là est la malnutrition (7). Cependant, pour les quelques patients ayant eu une évaluation de la force musculaire, il y avait une concordance parfaite avec les mesures de masse musculaire, ce biais d'interprétation n'est donc peut-être pas si prépondérant.

Prévalence de la sarcopénie dans la population contrôle

La prévalence de la sarcopénie dans le groupe contrôle était également importante (69,6%). Ce résultat était discordant avec la littérature. En effet, la comparaison de la prévalence de la sarcopénie du groupe contrôle avec d'autres études portant sur des sujets âgés en bonne santé restait constamment supérieure (9,85). Par exemple, l'analyse en sous-groupe de lanuzzi, concernant des sujets de plus de 80 ans retrouvait une sarcopénie chez 52,9% des hommes et 31% des femmes de l'étude (85). Toutefois, les résultats obtenus n'étaient pas si éloignés de ce qu'annonçait déjà Baumgartner en 1998 avec une personne sur deux de plus de 80 ans atteinte de sarcopénie (80).

Cependant, nos résultats ne peuvent pas être expliqués uniquement par un âge très avancé. Bien qu'exemptes d'insuffisance cardiaque, les patients contrôles de notre étude n'étaient pas non plus des patients en « bonne santé » comme en témoignent leur Charlson moyen à 4 et leur mode de recrutement. En effet, les patients étaient issus d'une cohorte adressée pour une ostéodensitométrie dans le cadre d'un bilan d'ostéoporose parce qu'ils présentaient des facteurs de risque de fracture ostéoporotique (fracture de fragilité, corticothérapie systémique prolongée, tabagisme, immobilisation prolongée, IMC < 19kg/m²) (76). Ainsi, en s'intéressant à d'autres travaux portant chez des patients qui n'étaient pas en bonne santé, on retrouvait une sarcopénie chez 28% des patients de la cohorte de Vetrano et al. qui étaient admis en hospitalisation pour des soins aigus (moyenne d'âge 81 ans ± 7 ans) (13). De même, les sujets de l'étude de Bianchi, portant sur des personnes âgées admises en soins de courte durée présentaient dans 34,7% des cas une sarcopénie. La prévalence augmentait aussi fortement avec l'âge: 46,7% chez les femmes et 50,7% chez les hommes de plus de 85 ans. Les patients de cette étude restaient en revanche moins comorbides avec un Charlson moyen de 3 (81).

Par ailleurs, cette forte variation de prévalence de la sarcopénie d'une étude à l'autre s'explique également par l'absence de consensus concernant l'utilisation d'un outil pour mesurer la masse musculaire avant la mise à jour des recommandations de l'EWGSOP en 2019 (9). A ce jour, c'est l'absorptiométrie qui fait référence, rendant nos résultats difficilement comparables à ceux de Vetrano et Bianchi qui ont tous les deux utilisé l'impédancemétrie (13,81).

Répartition IC-FEP vs insuffisants cardiaques à FEVG non préservée

Une étude menée en 1998 au Portugal a montré que la prévalence de l'insuffisance cardiaque, tout type confondu augmentait avec l'âge et que cette tendance était plus marquée pour l'IC-FEP que pour l'IC à FEVG non préservée (86). En outre, alors que des travaux récents retrouvent une décroissance de l'incidence de l'insuffisance cardiaque globale, il semblerait que cela soit moins évident concernant l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (44).

Les résultats de notre étude sont conformes avec ces données de la littérature. En effet, la population étudiée étant très âgée, 85,2% des patients présentaient une forme à FEVG préservée tandis que seulement 14,8% avaient une forme à FEVG non préservée.

Toutefois, même en prenant un âge similaire à celui de la population étudiée, la répartition des insuffisants cardiaques selon le type varie encore beaucoup d'une étude à l'autre (87,88,89). Les résultats obtenus par la présente étude étaient similaires à celle de Vaes et al. Ainsi, ces derniers trouvaient parmi les insuffisants cardiaques de leur cohorte (âge moyen: 84,7 ans) 12% avec une forme à FEVG réduite et 87,9% avec une forme à FEVG préservée (87). Néanmoins d'autres études obtenaient une prévalence plus importante de l'insuffisance cardiaque à FEVG non préservée chez les patients âgés. Abhayaratna et al. ont montré en 2006 que 22% de leurs patients insuffisants cardiaques âgés entre 80 et 86

ans avaient une insuffisance cardiaque systolique contre 76,4% qui avaient une forme à FEVG préservée (88). De même, Yousaf et al. ont retrouvé en 2012 une proportion encore plus importante de l'insuffisance cardiaque systolique chez des patients âgés de 87 à 89 ans (34,2%) (89).

Cependant, avant les recommandations de l'ESC émises en 2016, il n'existait pas de consensus pour définir l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. La fonction diastolique a été évaluée par Vaes et al. selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography de 2009 (90), tandis que Abhayaratna et al. ont utilisé les recherches d'Ommen datant de 2003 (91). Enfin, Yousaf et al. ont récupéré les cut-offs des paramètres échographiques des recommandations de la British Society of Echocardiography de 2010 (92).

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée était définie dans l'étude actuelle uniquement par la recherche d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 50% chez les patients symptomatiques. L'absence de données exploitables concernant les altérations fonctionnelles et structurelles échographiques du ventricule gauche comprises dans la définition de l'IC-FEP de l'ESC 2016 ne permettait pas de les prendre en compte dans l'analyse de l'étude (42).

Ainsi l'utilisation de définitions différentes d'une étude à l'autre rendait discutable leur comparabilité.

Bien que l'objectif était d'identifier un phénotype d'insuffisants cardiaques à FEVG préservée spécifique du sujet âgé associé à la sarcopénie, l'étude des caractéristiques des patients révèle des biais susceptibles d'expliquer les résultats de l'étude.

Caractéristiques des patients

Les patients de notre étude étaient très âgés (moyenne d'âge: 86,7 ans \pm 4,9 ans) et en majorité des femmes (88,9%). Cet échantillon, issu d'une cohorte à risque d'ostéoporose était représentatif de la population gériatrique. En effet, l'ostéoporose est favorisée par l'âge et le sexe féminin (76) alors que ce dernier est prédominant chez les plus de 85 ans du fait d'une espérance de vie plus allongée que chez les hommes (44).

Les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque

La moyenne d'âge de la population de notre étude justifie en partie la forte prévalence d'IC-FEP (85,2%). En effet, l'âge est un facteur de risque majeur de l'IC-FEP d'après de nombreux auteurs (44,56,93). Toutefois, il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les deux types d'insuffisance cardiaque, probablement du fait d'une population en majorité féminine.

Il y avait également une prévalence plus importante de femmes dans le groupe IC-FEP (94,2%) comparés aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée (58,3%) alors que des études ont récemment montré que le sexe féminin n'était pas un facteur de risque de l'IC-FEP (44,56). Ce résultat est possiblement lié à ce biais de recrutement.

L'analyse univariée de notre étude montrait que les patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée étaient moins souvent des hommes ($p = 0,01$), présentaient un Charlson moins élevé ($p = 0,015$) et avaient moins fréquemment dans leurs antécédents la notion d'infarctus du myocarde ($p = 0,048$) que les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée. Ces résultats, concernant le sexe masculin et l'infarctus du myocarde sont concordants avec plusieurs études antérieures où ils sont considérés comme des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque systolique (93,56). Cependant, l'analyse multivariée

ne permettait pas d'établir une association directe entre ces variables et l'IC-FEP ce que nous imputons au nombre trop faible d'insuffisants cardiaques à FEVG non préservée.

Le résultat de notre étude pour le Charlson était discordant avec l'étude de Chamberlain et al. En effet, ces derniers ont montré en 2015 que les patients atteints d'IC-FEP présentaient plus de comorbidités que leurs homologues avec une FEVG réduite (58). Néanmoins, la comparaison du Charlson avec les sujets contrôles montrait un score plus élevé chez les IC-FEP (OR 1,68 IC95% (1,15-2,46); $p=0,007$). Ceci est bien en conformité avec de nombreuses publications antérieures (42,58,41).

L'étude détaillée des comorbidités ne retrouvait pas de différence significative entre les insuffisants cardiaques à FEVG préservée et les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée. Ceci est discordant pour nombre d'entre elles avec la littérature, ce que nous attribuons au biais de recrutement et au manque de puissance de l'étude.

La fibrillation auriculaire et le diabète de type 2 étaient considérés en analyse multivariée comme des facteurs de risque indépendants de l'IC-FEP lors de la comparaison aux sujets contrôles (respectivement: OR 31,46 IC95% (8,19-120,81); $p<0,001$ et OR 6,81 IC95% (1,32-36,5); $p=0,02$). Ces résultats sont en accord avec l'analyse de Triposkiadis menée en 2016 (60). Toutefois, ces variables n'étaient pas associées à l'IC-FEP lors de la comparaison aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée. Ceci est discordant avec la littérature, du moins pour la fibrillation auriculaire qui est un facteur de risque indépendant de l'IC-FEP (93). Pour le diabète de type 2, ce résultat est en conformité avec l'étude de Ho et al. qui montre que cette comorbidité est un facteur de risque d'insuffisance cardiaque, sans prépondérance pour un type en particulier (56). En revanche, l'analyse de Triposkiadis est discordante avec cette étude car il retrouve une prévalence moindre de diabète de type 2 chez les IC-FEP (60).

Concernant l'hypertension artérielle, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes IC-FEP et les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée. Ce résultat est concordant avec l'étude de Ho et al. qui ne retrouve pas d'association préférentielle pour un type d'insuffisance cardiaque en particulier (56). Toutefois, d'autres auteurs comme Triposkiadis et Chioncel ne sont pas de cet avis et considèrent que l'hypertension artérielle est plus prévalente chez les IC-FEP comparés aux insuffisants cardiaques systoliques (60,93). En revanche, alors qu'elle n'était pas non plus associée à l'IC-FEP dans la comparaison aux sujets témoins de notre étude, l'hypertension artérielle est un facteur de risque d'IC-FEP reconnu dans la littérature (56,60,93).

Les patients de notre étude ne montraient pas de différence pour l'obésité que soit en comparant les IC-FEP aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée ou aux sujets contrôles. Ceci est discordant avec les différentes publications à ce sujet. En effet, l'obésité est un facteur de risque indiscutable de l'insuffisance cardiaque (42) et en particulier de l'IC-FEP (44). Une nuance doit être apportée cependant avec l'étude de Ho. al qui s'intéresse à l'indice de masse corporelle et non à l'obésité. Ces derniers ne retrouvent pas de différence significative pour l'IMC entre les deux types d'insuffisance cardiaque (56).

Notre étude ne montrait pas non plus d'association avec l'IC-FEP pour les comorbidités suivantes: pathologies pulmonaires et cérébro-vasculaires, insuffisance rénale et anémie. Ceci est discordant avec la littérature qui retrouve une coexistence fréquente de ces pathologies avec l'insuffisance cardiaque (42,47,60). En outre, alors que l'analyse de Triposkiadis n'a pas révélé de prévalence plus importante de l'insuffisance rénale et de l'anémie pour un type d'insuffisance cardiaque en particulier, il semblerait que la BPCO soit plus fortement associée à l'IC-FEP qu'à l'insuffisance cardiaque systolique (60).

Parmi les autres facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, la tabagisme, actif ou ancien était peu présent dans la population de notre étude (11,1%). Toutefois, bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative constatée entre les deux groupes d'insuffisance cardiaque ($p=0,257$), la tendance était en faveur d'un tabagisme plus important chez les insuffisants cardiaques à FEVG non préservée ce qui était cohérent avec la littérature (56,93).

Par ailleurs, nous avons constaté dans notre étude une tendance montrant un pourcentage plus important de NT-proBNP supérieurs à 900 pg/ml dans le groupe IC à FEVG non préservée. Ceci est concordant avec d'autres études ayant montré des valeurs de NT-proBNP en moyenne plus basses chez les IC-FEP comparés aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée (93,94).

Limites de l'étude

L'originalité de cette étude porte sur l'utilisation de l'absorptiométrie biphotonique, « gold-standard » diagnostique de la sarcopénie qui plus est relativement facile d'accès. En outre, les patients contrôles sont issus de la même cohorte ce qui augmente la validité interne de notre étude.

Cependant, ce travail comporte plusieurs limites:

Tout d'abord, l'étude perd en puissance du fait de son caractère observationnel mais aussi en raison du faible nombre de cas. Ainsi, les Odds-Ratio peuvent être sur- ou sous-estimés.

Deuxièmement, il s'agit d'une étude monocentrique et les résultats sont issus d'une cohorte de patients présentant des facteurs de risque d'ostéoporose. La population recrutée est donc en majorité féminine du fait de l'association du sexe féminin avec l'ostéoporose. Ceci constitue donc un biais de sélection important.

Troisièmement, l'exclusion des 27 patients insuffisants cardiaques pour absence d'échocardiographie ou appariement impossible a pu introduire un biais de classement non différentiel.

Quatrièmement, il existe un possible biais de confusion, notamment avec les comorbidités qui peuvent elle-même entraîner une sarcopénie. Toutefois, ces facteurs confondants ont été intégrés dans l'analyse statistique multivariée.

Enfin, l'absence de données concernant les tests de force musculaire constitue un véritable biais d'évaluation pour parler de sarcopénie. Il semble nécessaire de les intégrer lors d'une étude prospective ultérieure. En outre, de nombreuses autres variables ont participé à ce biais du fait de dossiers médicaux souvent incomplets.

Conclusion, perspectives

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est une pathologie prédominante chez la personne âgée. De nombreux travaux ont porté sur l'étude des altérations de la structure et de la fonction myocardique du ventricule gauche mettant en évidence le rôle majeur d'un état inflammatoire systémique dans le remodelage musculaire myocardique et périphérique. Cette réponse inflammatoire peut être en lien avec le vieillissement ainsi qu'avec de nombreuses comorbidités (63). En effet ces dernières sont présentes en grand nombre dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Cependant, la physiopathologie de cette maladie ne peut être expliquée uniquement par les comorbidités (62,36).

Le constat d'une réponse inflammatoire systémique présente également dans la sarcopénie soulève l'hypothèse d'une association entre la fonte musculaire liée à l'âge et l'émergence d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Cette étude est la première à s'intéresser à la prévalence de la sarcopénie chez des patients très âgés présentant une insuffisance cardiaque à FEVG préservée par rapport à

l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite. Malheureusement, notre travail, en raison d'un biais de sélection important et d'un manque de puissance ne permet pas de conclure à un résultat significatif.

Cependant, l'étude d'un phénotype de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée chez la personne âgée lié à la sarcopénie est complexe du fait de l'influence de nombreux facteurs confondants surajoutés. C'est pourquoi Kengs et al. proposent en 2019, d'étudier l'impact de la sarcopénie sur la structure et la fonction myocardique à un stade pré-clinique de l'insuffisance cardiaque en partant du constat que le vieillissement est un facteur de risque majeur du développement de cette pathologie. Les patients étaient issus d'une large cohorte prospective chinoise. La moyenne d'âge était de 72 ans, ils ne présentaient pas de maladie cardio-vasculaire et la sarcopénie était évaluée à l'aide du test du Hand-grip et de l'impédancemétrie. Les patients avec sarcopénie présentaient un ventricule et une oreillette gauche plus petits associés à une fraction d'éjection préservée. Cette découverte met en évidence la présence d'une sarcopénie dans les muscles squelettique et cardiaque suggérant l'existence d'un « syndrome cardio-sarcopénique » avant même le développement de l'insuffisance cardiaque (82).

Des études supplémentaires prospectives, basées sur le suivi longitudinal de patients âgés ne présentant pas de maladie cardiovasculaire à l'inclusion mais diagnostiqués sarcopéniques permettraient d'enrichir les connaissances dans la physiopathologie du phénotype associant la sarcopénie à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Identifier selon les recommandations de l'EWGSOP2 des patients présentant une sarcopénie uniquement liée à l'âge en assurant un suivi échocardiographique des modifications structurelles et fonctionnelles myocardiques pourrait permettre d'établir un lien direct entre la fonte musculaire liée à l'âge et le développement d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée (6).

Critères diagnostiques	Sarcopénie		Sévérité	
	Masse musculaire	ET	Fonction musculaire	
			Force musculaire (dépistage)	Performance physique (sévérité)
European Work Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), 2019, (6).	Appendicular skeletal muscle mass divided by height ² (kg/m ²) - hommes: < 7 - femmes: < 5,5		Hand-grip (kg) - hommes: < 27 - femmes: < 16	Vitesse de marche (m/sec) ≤ 0,8 Timed Up and Go test (sec) ≥ 20
Diagnostiques différentiels	Malnutrition		Cachexie	
	réduction de la masse musculaire (+/- de la masse grasse) associée à une force normale: <i>déficit d'apport, augmentation des besoins, malabsorption, anorexie, médicaments</i> (6)		perte de masse musculaire associée à une perte de poids sévère, une anorexie et un syndrome inflammatoire biologique: <i>cancer, VIH, stade terminal d'une insuffisance d'organe</i> (40)	
Sarcopénie secondaire	liée à l'activité		liée aux comorbidités	
	alitement, mode de vie sédentaire, déconditionnement, post-hospitalisation		insuffisances cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale évoluées, pathologies neurologique, endocrinienne ou maligne, ostéoporose, dénutrition.	

Protocole diagnostique de la sarcopénie primaire selon les recommandations de l'EWGSOP en 2019 (7)

BIBLIOGRAPHIE

1. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10(3):407–18.
2. Upadhyaya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2015;83:73–87.
3. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal Muscle Composition and Its Relation to Exercise Intolerance in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1211–6.
4. Irwin H. Rosenberg, Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance, *The Journal of Nutrition*, Volume 127, Issue 5, 1997, Pages 990S–991S.
5. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(4):253–9.
6. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet.* 2019;393(10191):2636–46.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing.* 2019;48(1):16–31
8. Silva AM, Shen W, Heo M, Gallagher D, Wang Z, Sardinha LB, et al. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. *Am J Hum Biol.* 2010;22(1):76–82.
9. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16(1):21.
10. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of Applied Physiology.* 2003;95(5):1851–60.
11. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(3):229–47.
12. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iLSIRENTE study. *Clin Nutr.* 2012;31(5): 652–8.
13. Vetrano DL, Landi F, Volpato S, Corsonello A, Meloni E, Bernabei R, et al. Association of sarcopenia with short- and long-term mortality in older adults admitted to acute care wards: results from the CRIME study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(9):1154–61.
14. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1121e9
15. da Silva Alexandre, T., De Oliveira Duarte, Y.A., Ferreira Santos, J.L. et al. *J Nutr Health Aging* (2014) 18: 547
16. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):543–59.

17. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266–73.
18. Ibrahim K, May C, Patel H, Baxter M, Aihie Sayer A, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice: study protocol. *Pilot and Feasibility Studies*. 2016;2.
19. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(2):269–78.
20. Maltais, M., Aubertin-Leheudre, M., Dray, C. et al. *J Frailty Aging* (2019) 8: 117
21. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager–Wittenaar H, Hobbelen JSM, Schans CP van der. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(5):702–12.
22. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):251–9.
23. Abellan Van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881–9.
24. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*. 2011;305(1):50–8.
25. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int*. 2012;23(7):1839–48.
26. Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169(7–8):157–72.
27. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev*. 1999;107(2):123–36.
28. Springer J, Springer J-I, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017: Muscle wasting and sarcopenia in heart failure. *ESC Heart Failure*. 2017;4(4):492–8.
29. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;908(1):244–54.
30. Faitg J, Reynaud O, Leduc-Gaudet J-P, Gouspillou G. Dysfonctions mitochondriales et vieillissement musculaire - Une mise à jour. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(11):955–62.
31. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol*. 2019;10:255.
32. El Maghraoui A. Dénutrition, cachexie et ostéoporose. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2013;80(2):100–4.
33. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13:460–6.
34. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1054–60.

35. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies: Sarcopenic obesity and mortality. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16(2):155–66.
36. Upadhyia B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Sarcopenic Obesity and the Pathogenesis of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(3):205–14.
37. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–7.
38. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
39. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–56.
40. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical Nutrition*. 2010;29(2):154–9.
41. von Haehling S, Ebner N, dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(6):323–41.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200.
43. Adams V, Linke A, Winzer E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):489–97.
44. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591–602.
45. Chen MA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Older Adults. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(8):713–23.
46. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(3):417–26.
47. Bouilly C, Hanon O. Heart failure and comorbidities. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2015;(S1):13–22.
48. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357–68.
49. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... Westlake, C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–e161.
50. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *European Heart Journal*. 1 2006;27(3):330–7.

51. Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity Drives Mortality in Newly Diagnosed Heart Failure: A Study Among Geriatric Outpatients. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(1):47–52.
52. Hiebert JB, Vacek J, Shah Z, Rahman F, Pierce JD. Use of speckle tracking to assess heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiology*. 2019;S0914508719301741.
53. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1031–41.
54. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):1065–72.
55. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996–1004.
56. Ho Jennifer E., Enserro Danielle, Brouwers Frank P., Kizer Jorge R., Shah Sanjiv J., Psaty Bruce M., et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(6):e003116.
57. Kawaguchi Miho, Hay Ilan, Fetics Barry, Kass David A. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2003;107(5):714–20.
58. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, Manemann SM, Boyd CM, Dunlay SM, et al. Multimorbidity in Heart Failure: A Community Perspective. *Am J Med*. 2015;128(1):38–45.
59. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The Emerging Epidemic of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401–10.
60. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):744–58.
61. Fang, J. C. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;134(6):435–437
62. Mohammed Selma F., Borlaug Barry A., Roger Véronique L., Mirzoyev Sultan A., Rodeheffer Richard J., Chirinos Julio A., et al. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(6):710–9.
63. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(4):263–71.
64. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33–40.
65. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):265–74.
66. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired Aerobic Capacity and Physical Functional Performance in Older Heart Failure Patients With

Preserved Ejection Fraction: Role of Lean Body Mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(8):968–75.

67. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2014;306(9):H1364–70.
68. Kitzman, D. W., Haykowsky, M. J., & Tomczak, C. R. Making the Case for Skeletal Muscle Myopathy and Its Contribution to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* 2017;10(7):e004281
69. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016;222:41–6.
70. Kinugasa Y, Yamamoto K. The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2017;103(3):184–9.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98
72. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621-6
73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases.* 1987;40(5):373–83.
74. Haute Autorité de santé (HAS). Recommandations professionnelles. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations. Avril 2007
75. Oliver D. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. *Age and Ageing.* 1 mars 2004;33(2):122–30.
76. Haute Autorité de santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Site internet : HAS. Saint-Denis La Plaine (France) ; 2006
77. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
78. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA, GIFA Investigators. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing.* 2006;35(2):121-6
79. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *European Heart Journal.* 2013;34(7):512–9.
80. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8): 755–63.
81. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2017;72(11):1575–81.

82. Keng BMH, Gao F, Teo LLY, Lim WS, Tan RS, Ruan W, et al. Associations between Skeletal Muscle and Myocardium in Aging: A Syndrome of “Cardio–Sarcopenia”? *J Am Geriatr Soc.* 2019;jgs.16132.
83. von Haehling S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: a brief overview of the current literature. *ESC Heart Fail.* 2018;5(6):1074–82.
84. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412–23
85. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Healthy, Older Men and Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2002;57(12):M772–7.
86. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure.* 2002;4(4):531–9.
87. Vaes B, Rezzoug N, Pasquet A, Wallemacq P, Van Pottelbergh G, Mathe C, et al. The prevalence of cardiac dysfunction and the correlation with poor functioning among the very elderly. *International Journal of Cardiology.* 2012;155(1):134–43.
88. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006;92(9):1259–64.
89. Yousaf F, Collerton J, Kingston A, Kenny A, Davies K, Jagger C, et al. Prevalence of left ventricular dysfunction in a UK community sample of very old people: the Newcastle 85+ study. *Heart.* 2012;98(19):1418–23.
90. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography.* 2008;10(2):165–93.
91. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart.* 2003;89 Suppl 3:iii18-23.
92. Masani NWG, Allen J, Chambers J, et al; British Society of Echocardiography Education Committee. *Echocardiography: Guidelines for Chamber Quantification*, British Society of Echocardiography, London. 2010.
93. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–85.
94. Maisel AS, Shah KS, Barnard D, Jaski B, Frivold G, Marais J, et al. How B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Body Weight Changes Vary in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Compared With Reduced Ejection Fraction: Secondary Results of the HABIT (HF Assessment With BNP in the Home) Trial. *Journal of Cardiac Failure.* 2016;22(4):283–93.

ANNEXES

Annexe 1 tirée des recommandations sur l'insuffisance cardiaque émises par l'European Society of Cardiology (42)

Table 4.1 Symptoms and signs typical of heart failure

Symptoms	Signs
Typical	More specific
Breathlessness Orthopnoea Paroxysmal nocturnal dyspnoea Reduced exercise tolerance Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise Ankle swelling	Elevated jugular venous pressure Hepatojugular reflux Third heart sound (gallop rhythm) Laterally displaced apical impulse
Less typical	Less specific
Nocturnal cough Wheezing Bloating feeling Loss of appetite Confusion (especially in the elderly) Depression Palpitations Dizziness Syncope Bendopnea ¹⁷	Weight gain (>2 kg/week) Weight loss (in advanced HF) Tissue wasting (cachexia) Cardiac murmur Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal) Pulmonary crepitations Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) Tachycardia Irregular pulse Tachypnoea Cheyne Stokes respiration Hepatomegaly Ascites Cold extremities Oliguria Narrow pulse pressure

HF = heart failure.

Annexe 2 tirée de l'article *Mise à jour des recommandation de 2013 ACC/AHA/HFSA, 2017 (49)*

Table 2. Selected Potential Causes of Elevated Natriuretic Peptide Levels³⁸⁻⁴¹

Cardiac
HF, including RV syndromes
Acute coronary syndromes
Heart muscle disease, including LVH
Valvular heart disease
Pericardial disease
Atrial fibrillation
Myocarditis
Cardiac surgery
Cardioversion
Toxic-metabolic myocardial insults, including cancer chemotherapy
Noncardiac
Advancing age
Anemia
Renal failure
Pulmonary: obstructive sleep apnea, severe pneumonia
Pulmonary hypertension
Critical illness
Bacterial sepsis
Severe burns

Modified from Table 8 of the 2013 HF guideline.⁹

HF, indicates heart failure; LVH, left ventricular hypertrophy; and RV, right ventricular.

Annexe 3 tirée des *recommandations sur l'insuffisance cardiaque émises par l'European Society of Cardiology (42)*

Web Table 3.2 New York Heart Association functional classification based on severity of symptoms and physical activity

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Annexe 4 tirée de l'article "Mini-mental state" de Folstein et al. (71)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)**Orientation**

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage

/ 8

- | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon. | 22. Quel est le nom de cet objet ?* | <input type="checkbox"/> |
| Montrer votre montre. | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** | | <input type="checkbox"/> |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

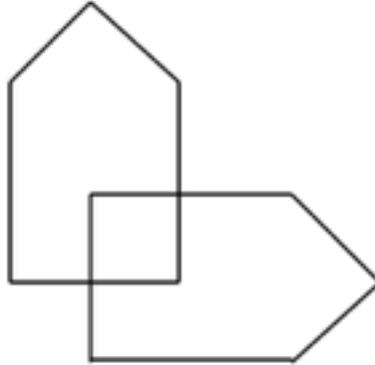
Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Suite annexe 4 "Mini-mental state" de Holstein et al.
(71)

« FERMEZ LES YEUX »



Annexe 5 tirée de l'article « The FAB » de Dubois et al. (72)



Batterie rapide d'efficacité frontale Dubois et al. (2000) Neurology 55

Nom: _____
Date: _____ Résultat:
Examineur: _____

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser, ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre 'S', n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant par S...". Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point
3. Séquences motrices (programmation)	"Regardez attentivement ce que je fais." L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing - tranche - plat de la main). "Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul." L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite: "Maintenant, faites-le seul."	6 séries réussies seul: 3 points 3 séries réussies seul: 2 points 3 séries réussies avec l'examineur: 1 point Moins de 3 séries avec l'examineur: 0 point.
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	"Tapez deux coups quand j'en tape un." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Tapez un coup quand j'en tape deux." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
5. Go - No Go (contrôle inhibiteur)	"Tapez un coup quand je tape un coup." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Ne tapez pas quand je tape deux fois." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)	"Ne prenez pas mes mains" L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit: "Maintenant, ne prenez pas mes mains."	Ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points Hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points Prend les mains sans hésitations: 1 point Prend les mains même au deuxième essai: 0 point

BREF (Batterie rapide d'efficience frontale) FAB (Frontal Assessment Battery)

Dubois et al. (2000) Neurologie 59

1. Similitudes (conceptualisation)

"De quelle façon sont-ils semblables?"

"Une banane et une orange..."

(en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas compliquer, ne pas aider le patient pour les deux autres items)

"Une table et une chaise..."

"Une tulipe, une rose et une marguerite..."

Un point par similitude, maximum de 3

2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)

"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre 'S', n'imposez quel mot sauf des noms propres ou des pronoms"

Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...", 5^{ème} minute durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'imposez quel mot commençant pas S..." Temps alloué: 60 secondes

Correction: les mots répétés ou équivalents (table et table-mouvent) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés

10 mots et plus: 3 points

5 à 9 mots: 2 points

2 à 4 mots: 1 point

2 mots ou moins: 0 point

3. Séquences métriques (programmation)

"Regardez attentivement ce que je fais."

L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la séquence de Luria (poing - tranche - plat de la main).

"Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul."

L'examineur exécute la séquence trois fois avec le patient et dit ensuite:

"Maintenant, faites-le seul."

Le patient réussit six séries seul: 3 points
Le patient réussit au moins 3 séries seul: 2 points
Le patient est incapable seul mais réussit trois séries avec l'examineur: 1 point
Le patient ne peut faire trois séries avec l'examineur: 0 point.

4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)

"Tapez deux coups quand j'en tape un."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1.

"Tapez un coup quand j'en tape deux."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2.

Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Aucune erreur: 3 points

Une ou deux erreurs: 2 points

Plus de deux erreurs: 1 point

Le patient tape comme l'examineur à 4 reprises consécutives: 0 point

5. Go - No Go (contrôle inhibiteur)

"Tapez un coup quand je tape un coup."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1.

"Ne tapez pas quand je tape deux fois."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2.

Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Aucune erreur: 3 points

Une ou deux erreurs: 2 points

Plus de deux erreurs: 1 point

Le patient tape comme l'examineur à 4 reprises consécutives: 0 point

6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)

"Ne prenez pas mes mains"

L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit:

Suite Annexe 5 tirée de l'article
« The FAB » de Dubois et al. (72)

Suite Annexe 5 tirée de l'article « *The FAB* » de Dubois et al. (72)

"Maintenant, ne prenez pas mes mains."

Le patient ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points
 Le patient hésite et demande ce-qu'il doit faire: 2 points
 Le patient prend les mains sans hésitations: 1 point
 Le patient prend les mains de l'examineur même au deuxième essai: 0 point

Validation du FAB

Sujets: 42 sujets normaux (âge moyen: 58 ans, sd: 14,4 ans, MMSE>27)
 121 patients avec dysfonctions frontales
 légères (24 Parkinson, 6 Atrophie multi systèmes, MMSE 21 - 30)
 modérés (21 dégénérescence cortico-basale, MMSE 13 - 30)
 sévères (23 DFT, 47 PSP, MMSE 6 - 30)

Corrélations: FAB – Mattis DRS : $r = 0,82$, $p < 0,001$
 FAB – WCST (nombre de séries) : $r = 0,77$, $p < 0,001$
 FAB – WCST (persévération) : $r = 0,68$, $p < 0,001$
 FAB – MMSE : non significatif
 FAB – âge : non significatif

Validité discriminante: 89,1%

Résultats

Population	n	MMSE	FAB
Contrôles	42	28,9 (2,4)	17,3 (0,8)
Patients	121	25,5 (4,8)	10,3 (4,7)
PD	24	26,0 (1,9)	15,9 (3,8)
MSA	6	25,7 (3,9)	13,5 (4,0)
CBD	21	26,4 (3,8)	11,0 (3,7)
PSP	47	26,2 (3,7)	8,5 (3,4)
FTD	23	20,7 (8,3)	7,7 (4,2)

Annexe 6: score de Charlson modifié inspiré de l'article *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation de Charlson et al. (73)*

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	Infarctus myocardique
	Insuffisance cardiaque
	Insuffisance vasculaire périphérique
	Maladie cérébro-vasculaire
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Maladie du tissu conjonctif
	Maladie ulcéreuse
	Hépatopathies
	Diabète
2 points	Hémiplégie
	Maladie rénale modérée à sévère
	Diabète avec lésions organiques
3 points	Tumeurs de toutes origines
6 points	Hépatopathie modérée à sévère
	Tumeurs solides métastatiques SIDA

Annexe 7: Echelle d'autonomie de Lawton simplifiée sur 4 points, IADL
(Instrumental Activities of Daily Living)

IADL - Activités courantes

Entourez le chiffre correspondant à l'état du sujet

Aptitude à utiliser le téléphone

Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	0
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
Incapable d'utiliser le téléphone	0

Moyens de transport

Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1
Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0

Responsabilité à l'égard de son traitement

Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0
Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été à l'avance	0

Aptitude à manipuler l'argent

Non applicable, n'a jamais manipulé l'argent	
Gère ses finances de façon autonome	1
Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0

SCORE TOTAL	
--------------------	--

Annexe 8: Echelle d'autonomie de Katz sur 6 points, ADL (Activities of Daily Living)

Activités	État
Toilette (lavabo, bain ou douche)	1 besoin d'aucune aide. 0,5 besoin d'aide pour une seule partie du corps (dos, jambes ou pieds). 0 besoin d'aide pour la toilette de plusieurs parties du corps, ou toilette impossible.
Habillage (prend ses vêtements dans l'armoire ou les tiroirs, sous-vêtements et vêtements d'extérieur compris ; utilise boutons et fermeture éclair)	1 besoin d'aucune aide. 0,5 besoin d'une aide uniquement pour lacer ses chaussures, boutonner, fermer une fermeture éclair. 0 besoin d'aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller, ou reste partiellement ou complètement déshabillé(e).
Aller aux W.-C. (pour uriner ou déféquer, s'essuyer et se rhabiller)	1 besoin d'aucune aide (aide possible pour se rendre aux W.-C. : canne, fauteuil roulant...) 0,5 besoin d'une aide. 0 ne va pas aux W.-C.
Locomotion	1 besoin d'aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'asseoir ou se lever d'une chaise (peut utiliser un support comme une canne ou un déambulateur). 0,5 besoin d'une aide. 0 ne quitte pas le lit.
Continence	1 contrôle complet des urines et des selles. 0,5 accidents occasionnels. 0 incontinence totale, nécessité de sondage ou de surveillance permanente.
Alimentation	1 besoin d'aucune aide. 0,5 besoin d'aide pour couper la viande ou beurrer le pain. 0 besoin d'aide complète ou alimentation artificielle.

Annexe 9 tirée des recommandations de l'HAS portant sur la dénutrition de la personne âgée, 2007, (74)

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE DÉNUTRITION

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs des critères ci-dessous.

Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids : $\geq 5\%$ en 1 mois, ou $\geq 10\%$ en 6 mois • Indice de masse corporelle : IMC < 21 • Albuminémie ¹ < 35 g/l • MNA global < 17 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois • IMC < 18 • Albuminémie < 30 g/l

1. Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : TREGUER**PRENOM : Anne-Gaëlle****Etude de la prévalence de la sarcopénie chez les insuffisants cardiaques à FEVG préservée comparée aux insuffisants cardiaques à FEVG non préservée**

RESUME

Introduction: L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est la forme prédominante d'insuffisance cardiaque chez la personne âgée. Contrairement à l'insuffisance cardiaque systolique, ce syndrome est lié à un ensemble hétérogène de causes ce qui rend l'étude de ses mécanismes physiopathologiques complexe. Alors que des anomalies systémiques ont été mises en évidence avec notamment une atteinte des muscles squelettiques, des auteurs ont proposé l'existence d'un phénotype du sujet âgé lié à la sarcopénie. L'objectif de cette étude était de comparer la prévalence de la sarcopénie entre les différents types d'insuffisance cardiaque ($\geq 50\%$ ou $< 50\%$) chez les patients très âgés.

Méthode: Les patients de plus de 75 ans ayant réalisés une ostéodensitométrie couplée à une absorptiométrie biphotonique entre octobre 2009 et mars 2018 au Centre Ambulatoire Nantais de Gériatrie Clinique (CANGC) présentant une insuffisance cardiaque authentifiée par une symptomatologie clinique, des marqueurs biologiques et une échographie trans-thoracique ont été inclus dans l'étude de manière rétrospective. Le diagnostic de sarcopénie se faisait sur l'association d'une diminution de la force musculaire et d'une perte de masse musculaire selon les nouvelles recommandations de l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) de 2019. Un groupe contrôle a été constitué en appariant les patients IC-FEP sur l'âge et le sexe.

Résultats: Au total, 81 patients insuffisants cardiaques ont été inclus (âge moyen 86,7 ans \pm 4,9 ans, 88,9% de femmes) dont 69 (85,2%) présentaient une IC-FEP et 12 (14,8%) une insuffisance cardiaque à FEVG non préservée. Les sujets avec une IC-FEP ne présentaient pas une prévalence de la sarcopénie supérieure aux deux autres groupes (insuffisance cardiaque à FEVG non préservée ($p=0,801$) et contrôle ($p=0,15$)). En analyse multivariée, les patients avec une IC-FEP avaient un taux de comorbidités plus élevé (Charlson: OR=1,68; IC95% (1,15-2,46); $p=0,007$), présentaient plus souvent une fibrillation auriculaire (OR=31,46; IC95% (8,19-120,81); $p<0,001$) et souffraient plus fréquemment de diabète de type 2 (OR=6,81; (1,32-36,5); $p=0,02$) que les sujets contrôles.

Conclusion: Ces résultats soulignent l'importance des comorbidités chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée potentiellement confondant avec la sarcopénie. Des études prospectives seraient nécessaires pour identifier les modifications cardiologiques des patients atteints de sarcopénie en intégrant les facteurs de confusion, afin d'établir un lien entre cette dernière et le développement d'une insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

MOTS-CLES : insuffisance cardiaque à FEVG préservée, sarcopénie, comorbidités