Arch Mal Coeur Vaiss Prat 2025;2025:13–16



# Obésité et insuffisance cardiaque

## *Obesity and heart failure*

**R. Isnard**
**L. Legrand**
**F. Pousset**

*Département de cardiologie médicale, institut de cardiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France*

R. Isnard

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 7 janvier 2025

Les liens entre l'obésité et les maladies cardiovasculaires sont connus depuis longtemps. Ces liens passent bien sûr par les facteurs de risque et comorbidités associés comme l'hypertension artérielle, le diabète ou la fibrillation atriale. Plus récemment, des travaux ont montré la prévalence particulière de l'obésité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) et les rôles délétères direct du tissu adipeux et de l'inflammation qui en résulte ont été suggérés. Enfin, dans les deux dernières années, plusieurs essais thérapeutiques ont évalué l'intérêt des agonistes des récepteurs au *glucagon like peptide 1* (GLP1) ou au *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) ayant un impact direct sur le poids directement dans l'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques ou non diabétiques en situation d'obésité. Dans cette revue, nous nous proposons de revoir les liens entre obésité et insuffisance cardiaque tant sur le plan épidémiologique et physiopathologique, ainsi que les problèmes de diagnostic et les perspectives thérapeutiques.

*L'obésité même modérée au cours de l'adolescence est associée à une augmentation du risque de développer une cardiomyopathie dilatée au cours de la vie.*

## DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, ENTRE OBÉSITÉ ET INSUFFISANCE CARDIAQUE UN LIEN AVÉRÉ

Il y a plus de 20 ans, l'étude Framingham montrait chez 5881 participants suivis 14 ans, dont 496 allaient développer de l'insuffisance cardiaque (258 femmes et 238 hommes, dont un tiers des femmes et la moitié des hommes étaient en surpoids, et 16 % obèses), que chaque augmentation de 1 unité de l'indice de masse corporelle (IMC) augmentait le risque d'insuffisance cardiaque de 5 % chez les hommes et de 7 % chez les femmes. Comparé aux femmes ayant un IMC normal, les femmes en surpoids avaient un risque d'insuffisance cardiaque multiplié par 1,5 et les femmes obèses un risque multiplié par 2, quand les hommes en surpoids avaient un risque multiplié par 1,2 (ns) et les hommes obèses multiplié par 1,9 (augmentation du risque ajusté sur consommation alcool, hypertension artérielle, tabac, diabète, hypertrophie ventriculaire gauche, les antécédents d'infarctus du myocarde...) [1].

Une étude plus récente réalisée à partir de 4 cohortes rassemblant près de 20 000 sujets montre à l'opposé que l'absence d'obésité, d'hypertension artérielle et de diabète autour de l'âge de 45 ans diminue drastiquement le risque de développer de l'insuffisance cardiaque au cours de la vie par rapport aux patients qui cumulent ces trois facteurs de risque [2].

Plus récemment, une étude suédoise montre qu'une obésité même modérée au cours de l'adolescence chez les garçons est associée à une augmentation du risque de développer une cardiomyopathie dilatée, au cours de la vie avec un risque d'autant plus augmenté que l'obésité est importante (cohorte de 1 600 000 jeunes, suivis pendant 27 ans, 4400 cardiomyopathies dilatées déclarées, dès un IMC de 22,5–25 kg/m$^2$ avec une risque relatif [RR] 1,38 ajusté, pour un IMC supérieur à 35, le RR est supérieur à 8 comparé à l'IMC 18,5–20 kg/m$^2$) [3]. Ce lien entre obésité dans l'adolescence et risque d'insuffisance cardiaque existe aussi dans le sexe féminin.

Une étude faite à partir de quatre cohortes communautaires (FHS, CHS, PREVEND et MESA) rassemblant plus de 28 000 patients montre que l'IMC est un facteur de risque pour les deux types d'insuffisance cardiaque (HR = 1,33 pour ICFEP et RR = 1,26 pour

**Auteur correspondant :**
**R. Isnard,**
département de cardiologie médicale, institut de cardiologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
*Adresse e-mail :*
richard.isnard@aphp.fr

https://doi.org/10.1016/j.amcp.2024.12.008
© 2024 Publié par Elsevier Masson SAS.

insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER), pour une augmentation de 4 kg/m$^2$) au même titre que l'âge, la pression artérielle systolique, la prise d'un traitement antihypertenseur, l'existence d'un diabète, un antécédent d'infarctus du myocarde [4].
Enfin, les données de ces quatre cohortes ont aussi été utilisées pour étudier la relation entre sexe et d'autres traits cardio-métaboliques (insulinorésistance, hyperglycémie, graisse abdominale) et survenue d'une ICFEP ou d'une ICFER. L'augmentation de l'indice de masse corporelle, de même que le périmètre abdominal ou la glycémie à jeun sont associés à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avec une amplitude plus grande pour l'ICFEP que l'ICFER ; l'insulinorésistance est associée à une augmentation du risque d'ICFEP mais pas à l'ICFER. Enfin, cette association entre IMC et ICFEP versus ICFER est plus marquée chez la femme que l'homme [5].
Au total, certaines estimations indiquent que plus de 20 % des cas d'insuffisance cardiaque pourraient être dus à l'obésité.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La relation entre obésité et insuffisance cardiaque peut s'expliquer par les facteurs de risque associés d'athérosclérose, comme l'hypertension artérielle ou le diabète mais qui peuvent avoir un rôle délétère indépendamment de la maladie coronaire. Un autre facteur associé est relatif à l'augmentation du risque de fibrillation atriale favorisée par l'obésité.
Sur le plan hémodynamique, l'obésité s'associe à une augmentation du volume sanguin circulant et du débit cardiaque, en rapport avec l'augmentation de la demande métabolique, bien que le tissu adipeux soit faiblement vascularisé ; l'augmentation du débit se fait via une augmentation du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque. Cela devrait aboutir à un remodelage de type excentrique, mais on observe en réalité plutôt un remodelage de type concentrique.
Il existe également une augmentation du tonus sympathique qui peut être favorisé par le syndrome d'apnée du sommeil. De même, le tissu adipeux peut participer à la synthèse de l'angiotensinogène et contribuer à une stimulation du système rénine angiotensine.
On sait aussi que le tissu adipeux favorise l'inflammation via la synthèse des cytokines (TNF alpha et interleukine 6) et est associé à l'insulinorésistance. Il produit aussi des adipokines qui sont majoritairement pro-inflammatoires (leptine et résistine). Tout cela contribue à l'augmentation du stress oxydant et au dysfonctionnement endothélial. Les effets peuvent être endocrines (libération dans la circulation) mais aussi paracrines notamment pour la graisse viscérale, en particulier épicardique ou péricardique. Cette sécrétion locale de facteurs pro-inflammatoires pourraient avoir un effet direct sur le myocarde et contribuer à l'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale. La graisse péricardique et péricardique peut aussi exercer un effet mécanique de « constriction » contribuant à gêner le remplissage et à augmenter les pressions diastoliques intra-cavitaires. La présence de graisse épicardique ou péricardique est surtout associée à l'ICFEP. Enfin, sur un modèle expérimental, il a été montré que l'accumulation intra-myocardique de lipides pouvait s'accompagner d'un dysfonctionnement métabolique et exercer une véritable lipotoxicité [6].

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez le patient en situation d'obésité peut être difficile car l'obésité peut s'accompagner des mêmes symptômes que l'insuffisance cardiaque comme la dyspnée d'effort ou l'intolérance à l'effort. Cela peut donc aboutir à un sous diagnostic en cas d'obésité qui est alors considérée comme le facteur causal principal des symptômes. De plus, l'examen clinique peut être rendu difficile et notamment la recherche d'une turgescence jugulaire. Enfin, l'élévation moindre du BNP ou du NT-proBNP qui est la signature biologique de l'insuffisance cardiaque en cas d'obésité peut aussi contribuer à diminuer le seuil de détection de l'insuffisance cardiaque ; cela a amené certains experts à proposer une diminution des seuils en présence d'une obésité [7].
L'échocardiographie peut également être difficile notamment en cas de mauvaise échogénicité et lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche est préservée.
Ainsi, une étude récente montre chez des sujets obèses (IMC moyen 37) sans antécédent cardiaque se plaignant de dyspnée, un tiers d'entre eux ont une ICFEP définie par une augmentation anormale des pressions pulmonaires mesurées par cathétérisme au repos ou à l'effort, alors même que les mesures E/e' et le NT proBNP ne permettaient pas d'identifier ces patients, de même que les scores H2FPEF et le HFA-PEFF qui retrouvaient un risque intermédiaire, soulignant les limites de ces approches non invasives chez ces patients [8].
Le phénotype des patients obèses ayant une ICFEP est différent de celui des patients ICFEP non obèses : un travail comparant des sujets ayant une ICFEP obèses et non obèses montre chez les premiers une augmentation du volume plasmatique et de l'épaississement graisseux épicardique, un remodelage bi-ventriculaire plus important, une dilatation et une dysfonction systolique du ventricule droit plus important, et une restriction péricardique aboutissant à une interdépendance accrue entre le ventricule droit et le ventricule gauche [9]. Plusieurs études montrent que parmi les sujets obèses, la présence de graisse épicardique a un impact sur l'hémodynamique. Ainsi, chez 169 patients ayant une ICFEP et une obésité, la présence de graisse épicardique évaluée à l'échocardiographie et définie comme un épaississement supérieur à 9 mm affecte le profil hémodynamique au repos et à l'effort avec une augmentation des pressions de remplissage et des pressions pulmonaire [10].

## IMPACT DE L'OBÉSITÉ SUR LE PRONOSTIC : LE PARADOXE DE L'OBÉSITÉ

La valeur pronostique péjorative de la cachexie dans l'insuffisance cardiaque, définie par une perte de poids non intentionnelle supérieure ou égale à 7,5 % dans les 6 derniers mois est connue depuis plus de 25 ans. Depuis, de nombreux travaux ont montré le rôle protecteur d'un certain degré d'obésité dans l'insuffisance cardiaque. Ainsi, une étude comparant l'effet de l'obésité dans l'ICFER ou l'ICFEP chez des patients issus de la cohorte MAGGIC (30 000 patients) retrouve une réduction de la mortalité avec l'augmentation de l'IMC, la mortalité la plus basse étant observée dans la strate 30–34 kg/m$^2$. Cette amélioration du pronostic avec le poids est aussi observée dans d'autres maladies chroniques mais reste mal comprise. Certaines hypothèses suggèrent qu'il pourrait

s'agir de biais inhérents aux études observationnelles transversales. Ainsi, des études longitudinales populationnelles retrouvent un lien entre l'augmentation de l'IMC et la mortalité par insuffisance cardiaque [11]. De plus, lorsqu'on prend des marqueurs de l'obésité comme le tour de taille reflétant l'obésité abdominale ou viscérale, on trouve là aussi une relation positive entre l'importance du tissu adipeux et le pronostic dans l'ICFEP dans l'étude TOPCAT avec le tour de taille [12], ou dans l'ICFER dans étude Paradigm, en prenant le rapport tour de taille/taille [13].
Une autre étude tirée de l'étude BIOSTAT-CHF montre que le rapport tour de taille/tour de hanche est associée à la mortalité chez les femmes en insuffisance cardiaque mais pas chez les hommes [14].
On voit donc que le concept du paradoxe de l'obésité dans l'insuffisance cardiaque est progressivement battu en brèche.

## IMPACT DU TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE L'OBÉSITÉ SUR LA RÉPONSE AU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Dans l'ICFER, quelques études montrent qu'une perte de poids résultant de modifications diététiques s'accompagne d'une amélioration des symptômes, de la capacité d'effort et de la qualité de vie.
Il n'y a pas d'essai randomisé publié concernant la chirurgie bariatrique. Un essai suédois non randomisé basé sur un registre national montre dans une cohorte de plus de 5000 patients diabétiques en situation d'obésité ($\approx$ 60 % femmes, âge moyen $\approx$ 49 ans, IMC $\approx$ 42 kg/m$^2$) ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique et suivis environ 5 ans, que ces patients ont un risque de développer de l'insuffisance cardiaque diminué de 73 % comparé à des patients appariés non opérés. Chez les 142 patients ayant déjà une insuffisance cardiaque préalablement à la chirurgie bariatrique, la mortalité est diminuée de 77 % [15]. Une autre étude descriptive comparant un peu plus de 500 patients en situation d'obésité et d'insuffisance cardiaque montre une diminution non significative de la fréquence des décompensation entre l'année précédant la chirurgie bariatrique (15,3 %) et l'année suivante (12 %) mais qui devient significative la deuxième année après la chirurgie [16]. Enfin, une étude observationnelle [17] chez 213 patients ayant eu une échocardiographie avant et au moins 180 jours après la chirurgie bariatrique retrouve une baisse de l'épaisseur relative des parois et de la masse ventriculaire gauche, mais une augmentation du volume atrial gauche, une amélioration du strain longitudinal global ventriculaire gauche et ventriculaire droit et une diminution de l'épaississement épicardique, une diminution du volume bi-ventriculaire et une diminution de l'interdépendance ventricule gauche/ventricule droit. Par contre, le strain atrial diminue et les pressions atriales estimées ont tendance à augmenter.
Un essai randomisé canadien est en cours de recrutement pour comparer la chirurgie bariatrique et l'approche diététique chez des patients à haut risque cardiovasculaire dont plus d'un tiers auront une insuffisance cardiaque.
Quant à l'approche pharmacologique, un seul essai randomisé n'a pas montré d'efficacité d'un agoniste du GLP1, le liraglutide, chez des patients ayant une ICFER avancée, récemment hospitalisés, mais pas nécessairement obèses ou diabétiques (âge moyen $\approx$ 62 ans, 60 % en NYHA 3, 60 % de diabétique, IMC médian $\approx$ 31 kg/m$^2$) après 25 semaines de traitement comparé à un placebo sur un critère combiné (décès, hospitalisation, ou même baisse du NT proBNP à 180 jours).
Dans l'ICFEP, on a vu que l'excès de tissu adipeux notamment viscéral pourrait contribuer au développement de la maladie, ce qui en fait une cible thérapeutique. Plusieurs essais thérapeutiques ont déjà été publiés avec les agonistes du GLP1 :

- l'essai STEP-HFpEF a randomisé 529 patients ayant une ICFEP (FEVG $\geq$ 45 %) et un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m$^2$ pour recevoir soit un placebo, soit 2,4 mg de semaglutide avec comme critères primaires principaux d'évaluation, la qualité de vie (KCCQ-CSS) et la perte de poids à 1 an. L'administration de sémaglutide s'accompagne d'une amélioration très significative du KCCQ-CSS qui s'améliore de 16,6 points contre 8,7 points dans le groupe placebo, et d'une perte de poids de 13,3 % (contre 2,6 % dans le groupe placebo). On observe également une amélioration du test de marche de 6 minutes et une baisse de la CRP [18]. Des analyses ultérieures ont montré un bénéfice similaire quel que soit le niveau de l'IMC et de fraction d'éjection et des effets d'autant plus importants que la perte de poids induite était importante [19] ;
- l'essai STEP-HFpEF DM a randomisé 616 patients ayant les mêmes critères d'inclusion sauf qu'ils devaient être diabétiques entre placebo et semaglutide 2,4 mg/semaine et les mêmes critères d'évaluation. Les résultats sont identiques avec une efficacité du sémaglutide sur l'amélioration du score de qualité vie et du test de marche de 6 minutes ainsi que la perte de poids [20] ;
- l'analyse poolée des deux essais montre un effet sur les événements cliniques avec une baisse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (8 versus 30 événements) et une baisse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaires (10 versus 32 événements) [21] ;
- enfin, l'étude SUMMIT avec le tirzepatide (agoniste GLP1 et GIP) a randomisé 731 patients ayant une ICFEP (FEVG $\geq$ 50%) et un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m$^2$, pour recevoir soit 15 mg de tirzepatide (15 mg en sous-cutané/semaine) ou placebo pendant une durée médiane de 104 semaines. L'administration de tirzepatide s'est accompagnée d'une baisse significative du critère décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (36 patients soit 9,9 % versus 56 patients, soit 15,3 %) essentiellement liée à une baisse des hospitalisations et une amélioration du score de qualité de vie KCCQ-CSS [22] ;
- cet impact favorable sur la morbi-mortalité est également observée dans le sous-groupe des 4286 patients sur les 17 604 inclus dans l'étude SELECT qui présentait une insuffisance cardiaque à l'inclusion (décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque et même décès cardiovasculaire seul) avec un effet identique dans l'ICFER et l'ICFEP [23].

On voit donc qu'on dispose de données assez solides pour attester de l'intérêt de ces traitements pour les patients ayant une ICFEP et une obésité.
Concernant l'impact de l'obésité sur les traitements spécifiques de l'insuffisance cardiaque, on dispose de moins de données et il n'y a pas lieu de modifier la stratégie médicale que le patient insuffisant cardiaque soit en situation d'obésité ou non. Néanmoins, quelques analyses a posteriori ont évalué

l'efficacité des traitements en fonction de l'IMC dans des études contrôlées.
En effet, le tissu adipeux contribue à modifier le profil neurohormonal des patients et pourrait influencer la réponse aux traitements. Dans l'ICFER, l'efficacité des gliflozines (empagliflozine ou dapagliflozine) est identique quel que soit l'IMC des patients. Par contre, une analyse post-hoc de l'étude Emphasis suggère que l'éplérénone serait encore plus efficace chez les patients ayant une obésité abdominale. Dans l'ICFEP, on observe également un signal favorable en faveur de la spironolactone dans une analyse post-hoc de l'étude TOPCAT, avec un effet significatif et plus prononcé de la spironolactone chez les patients en situation d'obésité. Enfin, avec la dapagliflozine dans l'étude DELIVER, chez des patients ayant une ICFEP ou insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite, on observe une efficacité quel que soit le niveau d'IMC mais l'amélioration des symptômes est plus franche en cas d'obésité.

**En pratique**

On dispose de données assez solides pour attester de l'intérêt des traitements pharmacologiques de l'obésité pour les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

**Déclaration de liens d'intérêts**
RI: AstraZeneca, Novonordisk, Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer ; LL : Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Servie ; FP : Pfizer, AstraZeneca, Biogen, Novartis.

## RÉFÉRENCES

[1] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347:305–13.
[2] Ahmad FS, Ning H, Rich JD, et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure-free survival: the Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. JACC Heart Fail 2016;4:911–9.
[3] Rosengren A, Aberg M, Robertson J, et al. Body weight in adolescence and long-term risk of early heart failure in adulthood among men in Sweden. Eur Heart J 2017;38:1926–33.
[4] Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. Circ Heart Fail 2016;9:10.1161.
[5] Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. JACC Heart Fail 2018;6:701–9.
[6] Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. Cardiovasc Res 2023;118:3434–50.
[7] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. J Heart Fail 2019;21:715–31.
[8] Kosyakovsky LB, Liu EE, Wang JK, et al. Uncovering unrecognized heart failure with preserved ejection fraction among individuals with obesity and dyspnea. Circ Heart Fail 2024;21:715–31.
[9] Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. Circulation 2017;135:825–38.
[10] Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and functional impact of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2020;8:657–66.
[11] Benn M, Marott SCW, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Obesity increases heart failure incidence and mortality: observational and Mendelian randomization studies totalling over 1 million individuals. Cardiovasc Res 2023;118:3576–85.
[12] Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. J Am Coll Cardiol 2017;70:2739–49.
[13] Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. Eur Heart J 2023;44:1136–53.
[14] Streng KW, Voors AA, Hillege HL, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. Eur J Heart Fail 2018;20:1269–77.
[15] Hoskuldsdottir G, Sattar N, Miftaraj M, et al. Potential effects of bariatric surgery on the incidence of heart failure and atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity and on mortality in patients with preexisting heart failure: a nationwide, matched, observational cohort study. J Am Heart Assoc 2021;10:e019323.
[16] Shimada YJ, Tsugawa Y, Brown DFM, Hasegawa K. Bariatric surgery and emergency department visits and hospitalizations for heart failure exacerbation: population-based, self-controlled series. J Am Coll Cardiol 2016;67:895–903.
[17] Sorimachi H, Obokata M, Omote K, et al. Long-term changes in cardiac structure and function following bariatric surgery. J Am Coll Cardiol 2022;80:1501–12.
[18] Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023;389:1069–84.
[19] Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Nature Med 2023;29:2358–65.
[20] Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaud BA, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med 2024;390:1394–407.
[21] Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet 2024;403:1635–48.
[22] Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2024. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa241002.
[23] Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet 2024;404:773–86.