

## Revue générale

# Comment en pratique prendre en charge un insuffisant cardiaque en carence martiale ?

**RÉSUMÉ :** La prise en charge de la carence martiale doit s'inscrire dans le parcours de soins de tout insuffisant cardiaque. C'est en effet la comorbidité la plus fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque (IC), qu'elle soit aiguë ou chronique, à fraction d'éjection réduite ou préservée.

Ses conséquences sont sévères, participant à l'altération des capacités à l'exercice, le fer étant un oligoélément indispensable au fonctionnement des cellules à haute demande énergétique, comme les cardiomyocytes et les myocytes squelettiques, majorée en cas d'anémie, et grevant le pronostic. Son diagnostic, par le dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine (CST), doit être systématique, avec un bilan biologique au moins annuel. Son traitement est aisé, efficace et bien toléré à condition de recourir à la voie intraveineuse et au fer carboxymaltose compte tenu du peu d'efficacité de la voie orale.

Quatre essais contrôlés, un dans l'IC aiguë et trois dans l'IC chronique à fraction d'éjection réduite, ont démontré son efficacité pour améliorer les symptômes, les capacités d'effort et diminuer le risque d'hospitalisation.



**M. GALINIER<sup>1,2,3</sup>, P. FOURNIER<sup>1</sup>, R. ITIER<sup>1,3</sup>, E. CARIOU<sup>1</sup>, S. CAZALBOU<sup>1</sup>, C. DELMAS<sup>1,3</sup>, C. BIENDEL-PICQUET<sup>1</sup>, O. LAIREZ<sup>1,3</sup>, J. RONCALLI<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

<sup>2</sup> UMR UGA INSERM U1055 Laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée (LBFA), "Obésité et insuffisance cardiaque : approches moléculaires et cliniques", GIÈRES.

<sup>3</sup> Université Paul Sabatier-Toulouse III ; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

La prise en charge de la carence martiale doit s'inscrire dans le parcours de soins de tout insuffisant cardiaque. C'est en effet la comorbidité la plus fréquente au cours de l'insuffisance cardiaque (IC), qu'elle soit aiguë ou chronique, à fraction d'éjection réduite ou préservée.

### Conséquences d'une carence en fer

Les conséquences délétères de la carence martiale justifient sa prise en charge au cours de l'IC. Le fer étant un cofacteur enzymatique (catalase, peroxydase), un constituant de plusieurs cytochromes, il permet l'utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Son déficit est à l'origine

d'une diminution de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) au niveau mitochondrial et de la consommation en oxygène, altérant la performance des cellules musculaires cardiaques et squelettiques, périphériques et respiratoires.

Chez les patients insuffisants cardiaques, la carence en fer est à l'origine d'une diminution des fonctions inotropes et lusinotropes du cœur, d'un remodelage myocardique et d'une altération de la composition des fibres musculaires périphériques. De plus, le fer est nécessaire à la phase terminale de l'érythropoïèse, favorisant la transformation des érythroblastes en réticulocytes, et permet le transport, par l'hémoglobine, ainsi que le stockage musculaire, par la myoglobine, de l'oxygène. Son déficit est ainsi à l'origine d'environ 50 % des

## I Revues générales

anémies retrouvées au cours de l'IC, qui dès qu'elle évolue devient une maladie générale avec une activation des processus inflammatoires.

La carence martiale participe à la réduction des capacités à l'exercice, un déficit en fer étant associé – qu'il existe ou non une anémie – à une diminution du pic de consommation en O<sub>2</sub> et à une altération de la réponse ventilatoire à l'exercice, ainsi qu'à une réduction de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes. Elle est en outre associée à un risque accru de décès ou d'hospitalisation, indépendamment de l'existence ou non d'une anémie [1].

Au cours de l'IC à fraction d'éjection réduite, la carence martiale altère les capacités de remodelage inverse, notamment après resynchronisation cardiaque par stimulation biventriculaire [2].

Au cours de l'IC à fraction d'éjection préservée, elle est associée lors des décompensations aiguës à un allongement de la durée du séjour hospitalier et à une augmentation du taux de réadmission précoce [3].

### ■ Prévalence

La prévalence élevée de la carence martiale justifie sa détection chez tout insuffisant cardiaque. Au cours de l'IC aiguë, elle est retrouvée chez 70 % des patients, favorisée alors par un état inflammatoire et une hémodilution. Au cours de l'IC chronique, elle est retrouvée chez environ 50 % des patients présentant une fraction d'éjection réduite. Sa fréquence est plus importante chez les femmes que chez les hommes et s'élève avec la sévérité de la maladie, qu'elle soit appréciée par la classification de la NYHA ou une augmentation des peptides natriurétiques de type B. Sa prévalence est encore plus élevée au cours de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, de l'ordre de 60 % [4].

### ■ Diagnostic

Le diagnostic de la carence martiale repose au cours de l'IC sur l'analyse de deux biomarqueurs :

- la ferritine, qui est la protéine de stockage du fer au niveau de la moelle osseuse et des macrophages, dont la petite partie circulante est un reflet des réserves de fer de l'organisme ;
- le coefficient de saturation de la transferrine (CST), qui est la protéine de transport du fer au niveau du sang, dont la saturation représente les capacités de mobilisation en fer de l'organisme, quel que soit l'état des réserves.

Une ferritinémie basse, inférieure à 100 µg/L, seuil relativement haut choisi en raison de l'état inflammatoire chronique qui caractérise l'IC évoluée qui majore la ferritinémie, définit une carence martiale absolue, le CST est alors également diminué (< 20 %). Un CST diminué, inférieur à 20 %, en présence d'une ferritinémie normale ou même légèrement élevée, entre 100 et 300 µg/L, définit une carence martiale fonctionnelle. Un CST bas ≤ 20 % est donc le paramètre essentiel du diagnostic de la carence martiale au cours de l'IC, mieux corrélé que la ferritinémie à la teneur en fer de la moelle osseuse et fortement associé au pronostic, indépendamment de la valeur de la ferritinémie [5]. Les deux types de carence martiale peuvent être ou non associés à une anémie, définie par une hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme.

### ■ Une origine le plus souvent multifactorielle

Une enquête étiologique rapide, basée sur l'interrogatoire, doit éliminer une cause macro-hémorragique à la carence martiale, d'origine digestive ou gynécologique. Mais au cours de l'IC, la carence martiale est le plus souvent multifactorielle [6]. Un déficit des apports nutritionnels, ou une malabsorption

conséquence de l'œdème des tissus digestifs secondaire à la congestion, et/ou des pertes gastro-intestinales par hémorragies distillantes, favorisées par les traitements antiagrégants plaquetaires ou anticoagulants, sont à l'origine d'une diminution du stock en fer et donc d'une carence martiale absolue.

Un syndrome inflammatoire, par le biais des cytokines pro-inflammatoires, notamment d'IL6, augmentant la sécrétion hépatocytaire d'hépcidine (hormone de régulation du métabolisme du fer, qui diminue son absorption par les entérocytes et son relargage par les macrophages) entraîne une diminution de la mobilisation en fer et donc une carence martiale fonctionnelle, alors que les stocks de fer sont normaux. La rétention hydrosodée et l'insuffisance rénale, fréquentes au cours de l'IC, favorisent également la genèse de la carence martiale.

### ■ Correction de la carence martiale

La correction de la carence martiale au cours de l'IC nécessite le recours à la voie intraveineuse du fait des particularités du métabolisme du fer et du rôle clé joué par l'hépcidine. L'apport par voie orale de 100 à 200 mg/j de fer ferreux pendant au moins 4 mois, autrefois préconisé du fait de son faible coût et de son caractère non invasif, ne corrige en effet qu'environ 30 % des carences martiales au cours de l'IC en raison d'une mauvaise absorption digestive, limitée par l'œdème intestinal et la contre-régulation de l'hépcidine secondaire à la fréquence d'un état inflammatoire au cours de cette pathologie chronique, et d'une mauvaise observance liée aux nombreux effets indésirables gastro-intestinaux du fer *per os* (constipation, dyspepsie, ballonnements, nausées, diarrhées, brûlures) touchant jusqu'à 20 % des patients.

L'efficacité du fer *per os* au cours de l'IC à fraction d'éjection réduite a été testée

au cours de l'essai IRONOUT-HF [7] chez 225 patients présentant une carence martiale sans anémie majeure qui a comparé en double aveugle les effets d'un traitement oral par 150 mg × 2/j de polysaccharide de fer au placebo. La différence entre le pic VO<sub>2</sub> atteint après 16 semaines de traitement et celui à l'inclusion, critère primaire d'efficacité, n'est pas significative entre les patients sous traitement par fer *per os* et ceux sous placebo. Cette absence d'effet est expliquée par la correction très insuffisante de la ferritinémie, en particulier chez les patients présentant les concentrations les plus élevées d'hepcidine.

Le recours à la voie veineuse est donc fréquemment nécessaire, en particulier en cas de carence martiale fonctionnelle. Le fer administré par voie intraveineuse doit être enveloppé d'hydrates de carbone, du fait de son effet oxydant à l'état libre, préparations qui peuvent être à l'origine de réactions anaphylactiques. Les patients ayant des allergies connues ou souffrant de maladies immunitaires peuvent avoir un risque augmenté. Le dextrane pouvant entraîner des réactions anaphylactiques gravissimes, il faut lui préférer le saccharose ou le carboxymaltose.

En raison de ce risque de réactions anaphylactiques, ces complexes de fer doivent être administrés en milieu hospitalier, dans un environnement doté d'un personnel capable de reconnaître et de traiter les réactions d'hypersensibilité, où des moyens de réanimation sont disponibles. Une surveillance étroite des signes d'hypersensibilité pendant au moins 30 minutes après chaque administration est recommandée. Si le patient nécessite une hospitalisation prolongée ou des séjours itératifs, le fer sucrose peut être utilisé à raison de 100 à 300 mg par injection et de 1 à 3 injections par semaine avec 48 h d'intervalle entre chaque injection.

Dans les autres cas, il est plus aisé de recourir au fer carboxymaltose, qui est le seul recommandé par la Société

Européenne de Cardiologie [8] et la HAS (fig. 1), avec une recommandation de classe IIA et de niveau A (tableau I). Grâce à une administration en perfusion dans du NaCl 0,9 % de 500 à 1 000 mg à raison d'une fois par semaine – la posologie totale allant de 1000 à 1500 mg selon l'existence ou non d'une anémie associée et du poids – il permet une correction rapide de la carence martiale. Après supplémentation, un contrôle régulier, par exemple semestriel, de la ferritinémie et du CST est nécessaire pour s'assurer que les réserves en fer sont corrigées et maintenues.

### Efficacité et tolérance du fer carboxymaltose

Quatre essais randomisés contrôlés avec le fer carboxymaltose ont confirmé son efficacité et sa bonne tolérance. Au cours de l'IC aiguë, dans l'étude AFFIRM-AHF, la supplémentation en carboxymaltose ferrique en fin d'hospitalisation pour décompensation, chez 1 132 patients présentant une fraction d'éjection < 50 % carencés en fer, diminue, par rapport au placebo, de 26 % le risque de nouvelle hospitalisation pour IC sans réduction de la mortalité. Concernant le critère

**Fer carboxymaltose**

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 février 2019

**“Les préparations orales de fer n'ayant pas démontré leur efficacité clinique dans le traitement de la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque, elles ne sont pas appropriées dans cette situation clinique.”**

**“FERINJECT est un traitement de première intention chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche associée à une carence martiale avec ou sans anémie. Une telle carence martiale peut être affirmée par une ferritinémie < 15 µg/L (définition de la carence martiale par l'OMS) et présumée par une ferritinémie < 100 µg/L et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % dans un contexte de syndrome inflammatoire biologique.”**

**“Le fer saccharose n'a pas d'indication dans la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque. Ses indications sont limitées à trois situations cliniques : l'insuffisance rénale, dans un contexte pré- et postopératoire et les maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin.”**

Fig. 1 : Modalités de correction de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque selon la HAS.

| Comorbidités  | Classe | Niveau |
|---|--------|--------|
| Carence martiale  |        |        |
| Le fer carboxymaltose par voie IV peut être utilisé chez les patients symptomatiques avec une ICFE réduite et une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou un CST < 20 % et une ferritinémie entre 100 et 299 µg/L, pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et les capacités à l'exercice. | IIa    | A      |

Tableau I.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- La carence martiale altère les performances des cellules musculaires cardiaques et squelettiques, participant à l'altération des capacités d'effort au cours de l'insuffisance cardiaque (IC).
- Elle est associée à un risque accru de décès ou d'hospitalisation, indépendamment de l'existence ou non d'une anémie, au cours de l'IC.
- La prévalence de la carence martiale est élevée: 70 % dans l'IC aiguë, 50 % dans l'IC chronique, que la fraction d'éjection soit réduite ou préservée.
- La carence martiale se définit au cours de l'IC par une ferritinémie basse < 100 µg/L et/ou un coefficient de saturation de la transferrine ≤ 20 %.
- La correction de la carence martiale au cours de l'IC nécessite le recours à la voie intraveineuse par le fer carboxymaltose selon les recommandations européennes ou de la HAS.
- Au cours de l'IC aiguë à fraction d'éjection réduite (< 50 %) la supplémentation ferrique réduit de 26 % le risque de nouvelle hospitalisation pour IC.
- Au cours de l'IC chronique à fraction d'éjection réduite (< 40 %), la supplémentation ferrique améliore les symptômes et la performance à l'effort.

principal, associant hospitalisation pour IC et décès cardiovasculaires, la diminution de 21 % n'atteint pas le seuil de significativité ( $p = 0,059$ ) dans l'analyse principale mais elle est significative dans l'analyse arrêtant dans chaque pays l'étude au premier cas d'hospitalisation pour une infection à la COVID-19. En effet, le suivi est alors souvent incomplet, les hospitalisations pour IC moins fréquentes, la compliance des patients au protocole moins strict, ce qui génère un manque de puissance. Dans l'analyse en sous-groupe, la correction de la carence martiale apparaît plus efficace au cours des cardiomyopathies ischémiques que dans les étiologies non ischémiques.

Dans l'IC chronique à fraction d'éjection réduite (< 40 %), trois études concordantes, réalisées chez des patients en carence martiale, démontrent l'efficacité de la supplémentation en fer car-

boxymaltose par rapport au placebo sur les symptômes chez 453 patients de l'essai FAIR-HF [9], la capacité d'effort sous-maximale appréciée par l'allongement de la durée de marche au test de 6 minutes chez les 304 patients de l'essai CONFIRM-HF [10] et la prévention de la dégradation du pic  $VO_2$  chez les 174 patients de l'étude EFFECT-HF [11].

De plus, cette correction est associée à un effet anti-remodelage et à une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche au cours des études échocardiographiques et IRM, cette dernière technique ayant permis de démontrer que c'est la correction de la carence martiale myocardique, appréciée par le  $T2^*$  et le  $T1$ -mapping, qui est associée à l'amélioration de la fraction d'éjection [12].

La méta-analyse des données individuelles des essais réalisés dans l'IC chro-

nique à fraction d'éjection réduite avec le carboxymaltose ferrique a retrouvé une diminution de 44 % du risque d'hospitalisation pour IC sans impact sur la mortalité [13], données que devraient confirmer les essais de morbi-mortalité en cours. Une étude est également réalisée dans l'IC à fraction d'éjection préservée pour apprécier l'effet de la correction de la carence martiale.

### Conclusion

Ainsi, la correction de la carence martiale, qu'elle soit associée ou non à une anémie, du fait de son impact négatif sur les performances à l'effort et le pronostic des patients, est devenue un des buts du traitement de l'IC aiguë et chronique et un déficit en fer mérite d'être systématiquement recherché et traité, au mieux par voie intraveineuse, comme le soulignent les recommandations qui ne sont pas encore assez suivies. Les essais en cours devraient confirmer la diminution de la morbi-mortalité induite par sa correction dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection tant réduite que préservée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013;165:575-582.e3.
2. NÚÑEZ J, DOMÍNGUEZ E, RAMÓN JM *et al.* Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*, 2016;207:365-367.
3. COHEN-SOLAL A, DAMY T, TERBAH M *et al.* High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2014; 16:984-991.
4. MARTENS P, NIJST P, VERBRUGGE F *et al.* Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*, 2018; 73:115-123.

5. GROTE BEVERBORG N, KLIP IT, MEIJERS WC *et al.* Definition of iron deficiency based on the Gold Standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail*, 2018;11:e004519.
6. VAN DER WAL HH, GROTE BEVERBORG N, DICKSTEIN K *et al.* Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J*, 2019;40:3616-3625.
7. LEWIS GD *et al.* Oral Iron Repletion effects ON Oxygen UpTake in Heart Failure (IRONOUT-HF). AHA 2016, New Orleans (USA).
8. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *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. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
9. ANKER SD, COMIN-COLET J, FILIPPATOS G *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*, 2009;361:2436-2448.
10. PONIKOWSKI P, VAN VELDHUISEN DJ, COMIN-COLET J *et al.* Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*, 2015;36:657-668.
11. VAN VELDHUISEN DJ *et al.* Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patient With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (EFFECT-HF): A randomized, controlled Study. AHA 2016, New Orleans (USA).
12. NÚÑEZ J, MIÑANA G, CARDELLS I *et al.* Noninvasive imaging estimation of myocardial iron repletion following administration of intravenous iron: the Myocardial-IRON Trial. *J Am Heart Assoc*, 2020;9:e014254.
13. ANKER SD, KIRWAN BA, VAN VELDHUISEN DJ *et al.* Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:125-133.

---

M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants: participation à des boards et réunions scientifiques pour le laboratoire Vifor. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.