

Importance de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque s'accompagne de comorbidités qui ont un rôle important en aggravant la symptomatologie, en diminuant la réponse au traitement et en obérant le pronostic. Si l'anémie est connue comme étant un marqueur de risque, le rôle délétère de la carence en fer n'a été que récemment découvert. Il s'agit pourtant d'un problème fréquent, *a priori* facile à détecter et à corriger.

Le fer joue un rôle important dans le métabolisme oxydatif du muscle, en plus de son rôle dans l'érythropoïèse. La correction de cette carence améliore les symptômes, la qualité de vie et réduit les réhospitalisations.



→ A. COHEN-SOLAL

UMRS-942 BioCANVAS, Université Paris Diderot, Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie extrêmement fréquente, dans laquelle l'altération de la pompe cardiaque joue un rôle essentiel. Ces dernières années, le rôle des autres organes, reins, muscles périphériques, a été rappelé. Mais l'insuffisance cardiaque s'accompagne également de plus en plus souvent de comorbidités qui ont un rôle important en aggravant la symptomatologie, en diminuant la réponse au traitement et en obérant le pronostic. Si l'anémie est connue comme étant un marqueur de risque, le rôle délétère de la carence en fer n'a été que récemment découvert. Il s'agit pourtant d'un problème fréquent, *a priori* facile à détecter et à corriger [1].

La carence en fer est sous-estimée dans l'insuffisance cardiaque. Il existe de nombreuses causes à une carence martiale dans l'insuffisance cardiaque : saignements digestifs en rapport avec l'utilisation des antithrombotiques, dénutrition, malabsorption en cas d'œdème intestinal, inflammation de bas grade au long cours... Les symptômes n'étant pas spécifiques, l'éva-

luation systématique du bilan martial est donc indispensable pour détecter une carence. C'est d'ailleurs ce qui est recommandé dans le bilan initial de tout insuffisant cardiaque par les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2012 [2].

La prévalence de la carence martiale

Dans la majorité des études réalisées dans l'insuffisance cardiaque chronique, une prévalence de l'ordre de 30 à 50 % est rapportée, qu'il y ait ou non anémie [2-8]. La prévalence est bien entendu plus importante en cas d'anémie : 43 % des patients anémiques *versus* 15 % des patients non anémiques avaient une carence en fer dans une étude récente [9]. Nous verrons plus loin que la définition de la carence martiale reste sujette à caution, mais si l'on prend comme référence les données de la biopsie médullaire, une étude en Grèce a trouvé une prévalence de 73 % [10]. Une étude multicentrique française réalisée récemment dans l'insuffisance

LE DOSSIER

Cœur et fer

cardiaque aiguë, CARDIOFER [3], a montré que cette prévalence était encore plus élevée – entre 50 et 60 % – en sachant toutefois qu’il pouvait y avoir une part d’hémodilution dans ces chiffres et que la prévalence tendait à baisser à distance de la poussée congestive.

Quelles sont les conséquences de la carence en fer ?

Les conséquences sur l'érythrocytose sont bien connues, avec l'apparition d'une anémie généralement microcytaire par carence martiale. Néanmoins, il s'agit en général d'une complication tardive. Le fer joue un rôle important dans les mécanismes de respiration mitochondriale à l'intérieur de la cellule [11] (fig. 1). Plusieurs études ont montré que la carence en fer avait des effets beaucoup plus précoces, notamment au niveau du muscle squelettique périphérique [12] et peut-être cardiaque [13,14], se traduisant par une diminution de la tolérance à l'effort et une fatigue. La

carence en fer altère également les performances cognitives des patients.

Valeur pronostique de la carence en fer

Il semblerait aussi que la carence martiale chez l'insuffisant cardiaque

joue un rôle pronostique indiscutable (fig. 2), voire – ce qui est surprenant – plus important que celui de l'anémie [4]. Plusieurs études ont montré que la carence en fer, isolée ou associée à une baisse du taux d'hémoglobine, avait une valeur prédictive indépendante de beaucoup d'autres paramètres classiques.

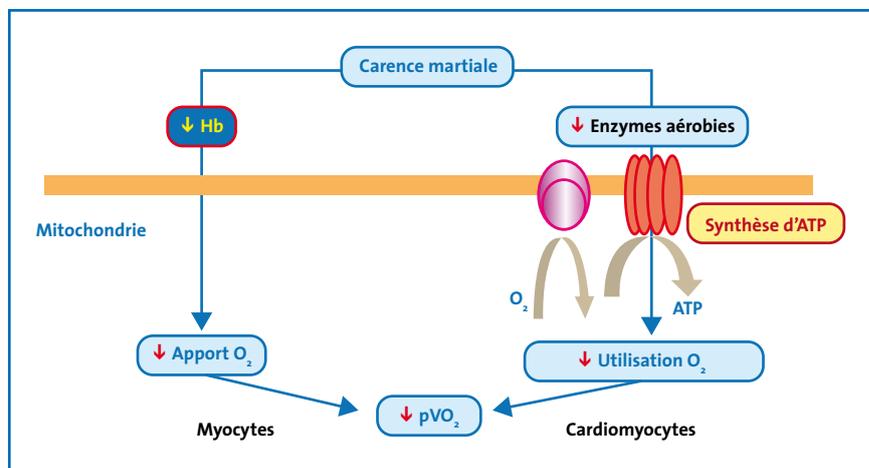


FIG. 1 : Effet de la carence martiale via le métabolisme érythrocytaire et le métabolisme musculaire.

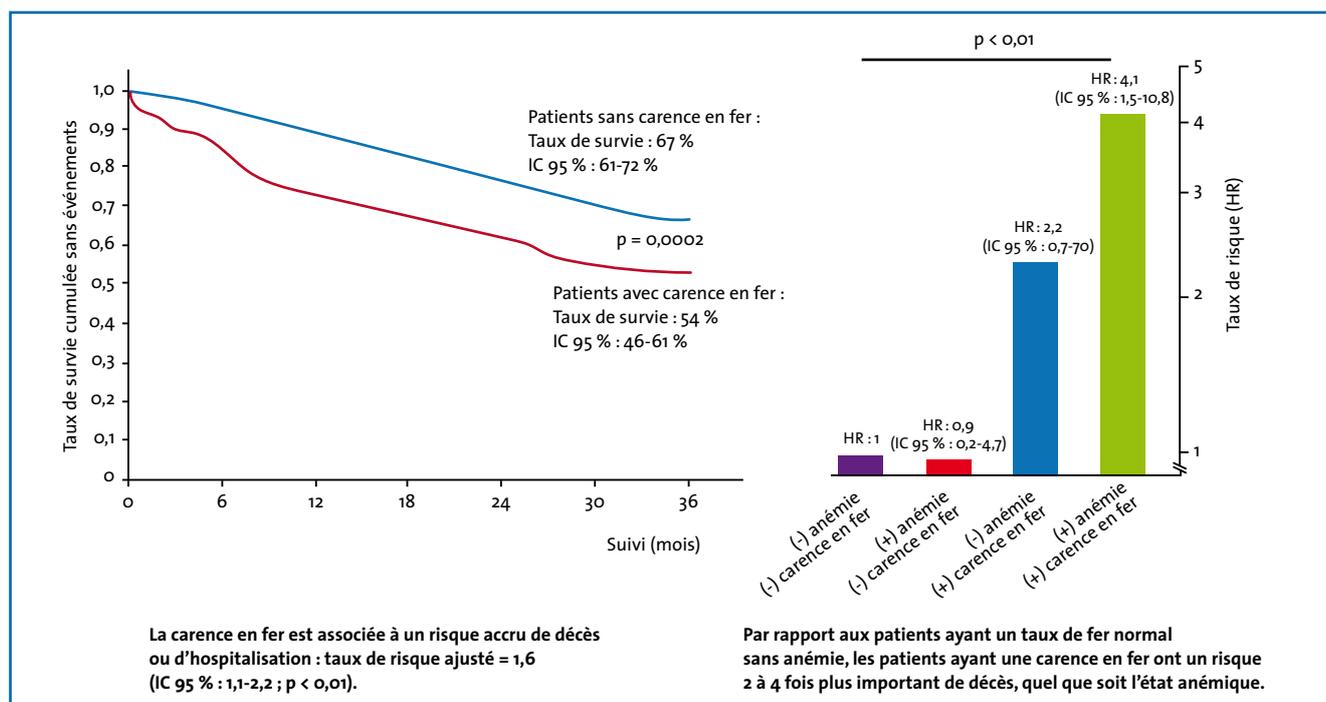


FIG. 2 : Valeur pronostique de la carence martiale et de l'anémie dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Définition de la carence martiale

De façon schématique, on évalue le stock en fer de l'organisme par le taux de ferritine et le fer fonctionnel circulant par la saturation de la transferrine. En laboratoire, différentes spécialités médicales ont défini leurs propres valeurs de carence en fer. En cardiologie, les seuils retenus par l'ESC sont, de façon pragmatique, ceux en dessous desquels un traitement correctif s'est révélé efficace sur les symptômes [15].

Habituellement, les valeurs normales de ferritine sérique sont de 30 à 300 µg/L. De ce fait, une baisse de la ferritine à moins de 100 µg/L est suffisante pour définir la carence martiale. Toutefois, dans certaines situations, notamment en cas d'inflammations (et il existe une

inflammation chronique certes modérée, mais permanente dans l'insuffisance cardiaque), la ferritine peut être augmentée, malgré l'existence d'une carence martiale, sur des examens de référence comme la biopsie médullaire. Pour cette raison, il est recommandé de mesurer le coefficient de saturation de la transferrine : lorsque ce dernier est inférieur à 20 % alors que la ferritine est entre 100 et 300 µg/L, on est également autorisé à parler de carence martiale. On parle, dans ce cas, de carence martiale fonctionnelle. Il faut reconnaître que toutes ces définitions ne sont pas très satisfaisantes, mais elles ont le mérite d'être pragmatiques. Il est possible que ces critères s'affinent avec le temps, avec l'apparition de nouveaux paramètres comme l'hepcidine et le récepteur soluble de la transferrine [4].

Importance de la prise en compte de la carence martiale

La correction de la carence martiale peut avoir des effets très significatifs. Le traitement de la carence martiale améliore très rapidement la symptomatologie fonctionnelle (**fig. 3**) et la capacité d'effort, indépendamment de la valeur initiale de l'hémoglobine [7, 15-20]. On ne connaît pas les effets de cette correction sur le pronostic des patients, mais l'étude CONFIRM-HF [18] a montré une réduction significative des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque sur moins de 6 mois (**fig. 4 et 5**). Plusieurs études cherchent à mieux préciser le rôle de la carence martiale et de sa correction sur la fonction cardiaque elle-même. Elles sont suffisamment pertinentes pour que sa correction soit maintenant encouragée [21, 2].

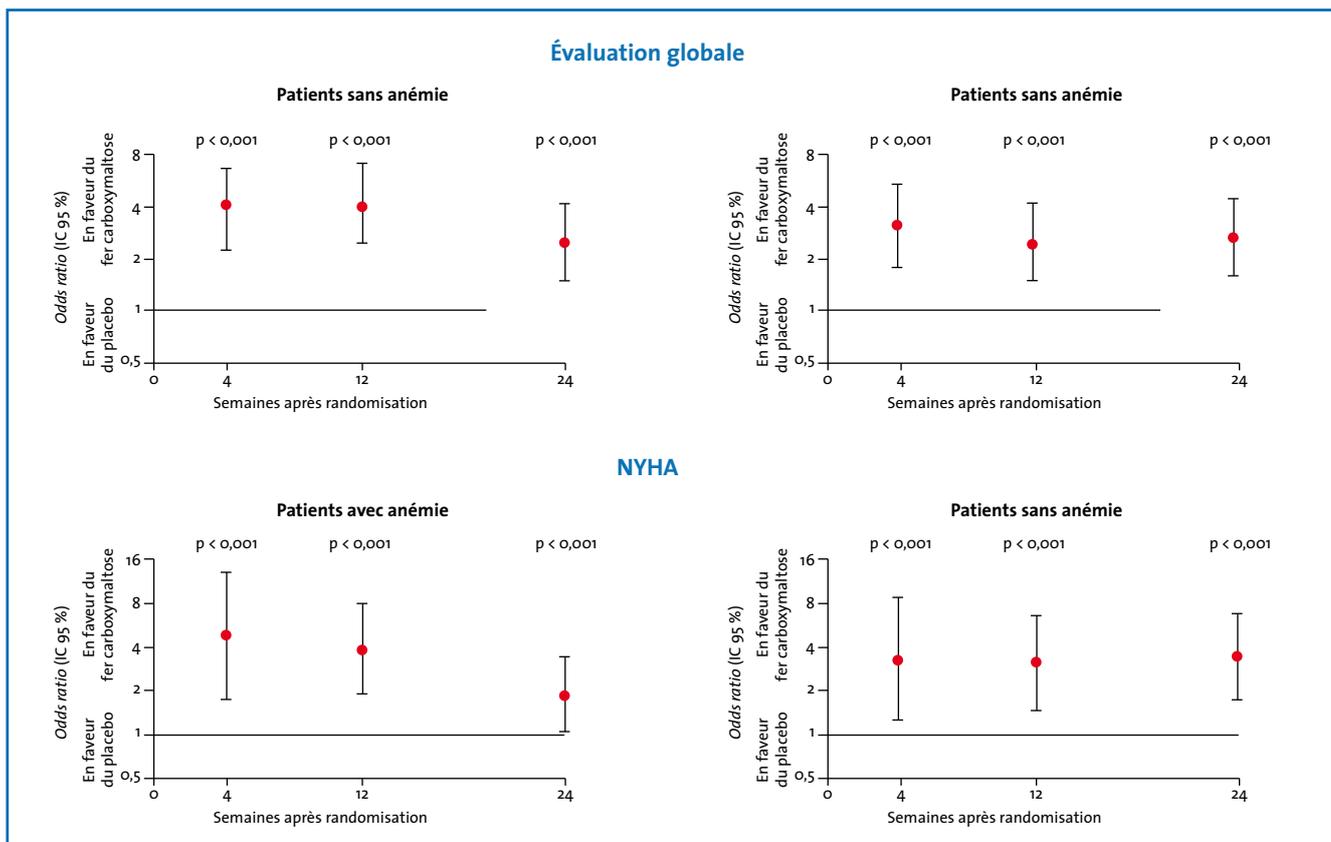


Fig. 3 : Effets de l'injection de carboxymaltose ferrique sur la symptomatologie fonctionnelle et la classe NYHA dans l'étude FAIR-HF.

LE DOSSIER

Cœur et fer

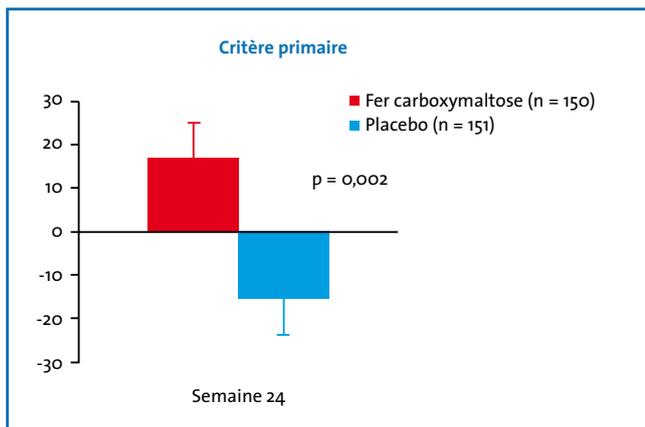


FIG. 4 : Effets de l'injection de fer sur le test de marche de 6 minutes dans l'insuffisance cardiaque chronique (étude CONFIRM-HF).

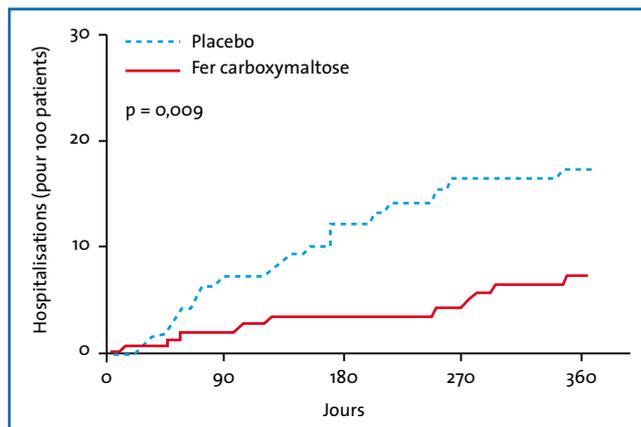


FIG. 5 : Effets de l'injection de fer sur l'incidence des réhospitalisations dans l'insuffisance cardiaque chronique (étude CONFIRM-HF).

Conclusion

Nous avons appris ces dernières années que rechercher et corriger des comorbidités (apnée du sommeil, déconditionnement, anémie, dépression, cachexie...) dans l'insuffisance cardiaque était simple et généralement efficace. C'est donc très logiquement que la carence martiale a été reconnue par les sociétés savantes comme une comorbidité importante dans l'insuffisance cardiaque chronique [2] qui justifie sa détection et sa correction.

Bibliographie

- COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, DERAY G *et al.* Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*, 2014; 100:1414-1420.
- McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the esc. *Eur Heart J*, 2012;33:1787-1847.
- 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
- JANKOWSKA EA, KASZTURA M, SOKOLSKI M *et al.* Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*, 2014; 35:2468-2476.
- JANKOWSKA EA, MALYSZKO J, ARDEHALI H *et al.* Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2013;34:827-834.
- JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A *et al.* Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010;31:1872-1880.
- 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.
- OKONKO DO, MANDAL AK, MISSOURIS CG *et al.* Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:1241-1251.
- DE SILVA R, RIGBY AS, WITTE KK *et al.* Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2006;98:391-398.
- NANAS JN, MATSOUKA C, KARAGEORGOPOULOS D *et al.* Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:2485-2489.
- HAAS JD, BROWNLIE T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*, 2001;131:676S-688S; discussion 688S-690S.
- DALLMAN PR. Iron deficiency: Does it matter? *J Intern Med*, 1989;226:367-372.
- DAVIES KJ, MAGUIRE JJ, BROOKS GA *et al.* Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am J Physiol*, 1982;242:E418-427.
- MAEDER MT, KHAMMY O, DOS REMEDIOS C *et al.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:474-480.
- 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.
- BOLGER AP, BARTLETT FR, PENSTON HS *et al.* Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:1225-1227.
- OKONKO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: A randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:103-112.
- PONIKOWSKI P, VAN VELDHIJSEN 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.
- BECK-DA-SILVA L, PIARDI D, SODER S *et al.* IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*, 2013; 168:3439-3442.
- TOBLI JE, LOMBRANA A, DUARTE P *et al.* Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:1657-1665.
- COHEN-SOLAL A, LECLERCQ C, MEBAZAA A *et al.* Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from french cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014; 107:563-571.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article avec les laboratoires suivants: Amgen et Vifor.