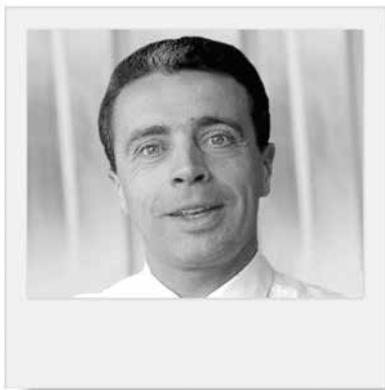


Traitement de la carence martiale en cardiologie

RÉSUMÉ : La carence martiale est devenue une cible du traitement de l'insuffisance cardiaque. L'apport en fer par voie orale, privilégié en France par la Haute Autorité de Santé (HAS), ne corrige que 30 % environ des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque du fait d'une mauvaise absorption digestive et d'une observance imparfaite liée à ses nombreux effets indésirables gastro-intestinaux. Le fer peut alors être administré par voie intraveineuse.

Les essais FAIR-HF et CONFIRM-HF ont démontré que le fer carboxymaltose, par rapport au placebo, améliorait les performances à l'effort et la qualité de vie des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et qu'il pourrait réduire la fréquence des hospitalisations avec une bonne tolérance. Une perfusion de 500 à 1 000 mg, éventuellement renouvelée une semaine plus tard (la posologie totale variant de 1 000 à 1 500 mg selon l'existence ou non d'une anémie et du poids), permet alors de corriger la carence martiale.



→ M. GALINIER
Service de Cardiologie,
CHU Rangueil, TOULOUSE.

La correction de la carence martiale, qu'elle soit associée ou non à une anémie, est devenue une des cibles du traitement de l'insuffisance cardiaque du fait de son impact négatif sur les performances à l'effort et le pronostic des patients. Un déficit en fer mérite d'être systématiquement recherché, comme le soulignent les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [1, 2].

La voie orale reste le traitement de première intention selon les recommandations de la HAS en raison de son faible coût et de son caractère non invasif, avec un apport de 100 à 200 mg/jour de fer ferreux au moins pendant 3 mois. Néanmoins, cet apport *per os* ne corrige que 30 % environ des carences martiales au cours de l'insuffisance cardiaque. Cela est dû à une mauvaise absorption digestive (limitée par l'œdème intestinal et la contre-régulation de l'hépcidine secondaire à la fréquence d'un état inflammatoire dans l'insuffisance cardiaque évoluée) et à 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. Le recours à la voie veineuse est donc fréquemment nécessaire.

Le fer peut alors être administré par voie intraveineuse, enveloppé d'hydrates de carbone du fait de son effet oxydant à l'état libre, préparations susceptibles d'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 (Vénofer®) ou le carboxymaltose (Ferinject®).

Les premiers essais thérapeutiques, réalisés avec ces différents types de fer administrés par voie intraveineuse sur quelques dizaines de sujets, ont rapporté, chez des patients avec ou sans

LE DOSSIER

Cœur et fer

anémie, une amélioration des performances à l'effort, avec une augmentation du pic de consommation en O₂ et du temps d'exercice [3]. Cette augmentation était associée à une amélioration de la fonction myocardique, avec une action inotrope et lusinotrope positive en analyse Doppler tissulaire [4], et à un effet de remodelage inverse, avec diminution des volumes télésystoliques et télédiastoliques ventriculaires gauches ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection [5].

L'étude FAIR-HF [6], essai multicentrique conduit en double aveugle chez 459 patients, a confirmé ces résultats favorables, retrouvant sous l'effet d'injections de fer carboxymaltose une amélioration des symptômes et de la classe

fonctionnelle de la NYHA (critères primaires), ainsi que des scores de qualité de vie et de la durée de marche au test de 6 minutes (critères secondaires), sans effets indésirables (en dehors de quelques troubles gastro-intestinaux), en particulier sans réaction d'hypersensibilité sévère (**fig. 1**). Ces bénéfices sur les symptômes et la performance à l'effort sont indépendants de l'existence ou non d'une anémie (**fig. 2**) et sont associés à une amélioration du débit de filtration glomérulaire, traduction de l'optimisation de l'hémodynamique cardiaque. Deux méta-analyses [7, 8], ayant inclus respectivement 4 et 5 études, démontrent que l'apport en fer par voie intraveineuse chez des patients présentant une carence martiale, avec ou sans anémie, diminue significativement les hospitalisations

(- 49 et 74 %), sans réduction significative de la mortalité cependant (- 27 et 34 %) (**fig. 3**).

L'étude CONFIRM-HF [9] a été réalisée chez 304 patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et une carence martiale, traités en double aveugle par placebo ou par fer carboxymaltose à raison initialement de deux perfusions de 500 à 1 000 mg à une semaine d'intervalle, phase de correction suivie si nécessaire par une phase d'entretien comportant des perfusions de 500 mg en cas de persistance d'une carence martiale. L'analyse des résultats a permis de constater, à la 24^e semaine du suivi, une amélioration de 31 ± 11 m (p = 0,002) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (qui était le critère primaire

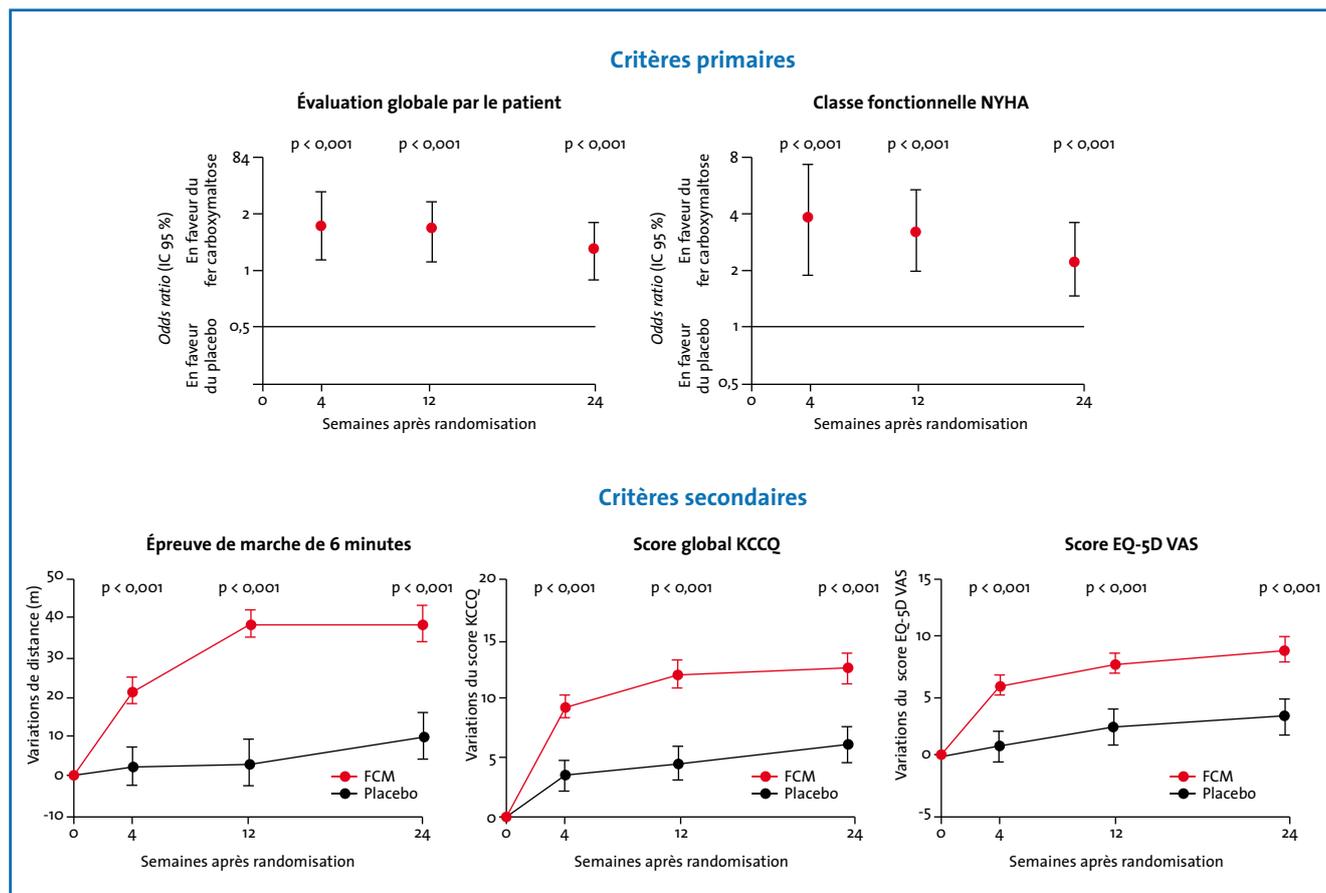


FIG. 1: Résultats de l'étude FAIR-HF [6]. FCM : fer carboxymaltose.

de jugement) dans le groupe traité, bénéfice s'amplifiant avec le temps puisqu'il était plus marqué à la fin de l'étude à la 52^e semaine. Cette amélioration était associée à une amélioration de la classification de la NYHA, ainsi que des scores de fatigue et de qualité de vie.

Parmi les critères secondaires, on note une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque – apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps (fig. 4) – dont la fréquence varie de 19,4 % dans le groupe placebo à 7,6 % dans le groupe traité (RR = 0,39;

IC 95 % = 0,19-0,82 ; p = 0,009). On note également une diminution des hospitalisations toutes causes, dont l'incidence varie de 26,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le groupe traité (RR = 0,63 ; IC 95 % = 0,37-1,0 ; p = 0,097), sans variation significative de la mortalité (qui est de 9,9 % dans le groupe placebo et de 8,9 % dans le groupe traité). L'analyse en sous-groupe démontre l'homogénéité des résultats, mais avec une efficacité supérieure chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Quant aux effets secondaires, ils sont identiques dans les deux groupes. Cette étude confirmant les résultats de FAIR-HF ouvre la voie à un essai de morbi-mortalité.

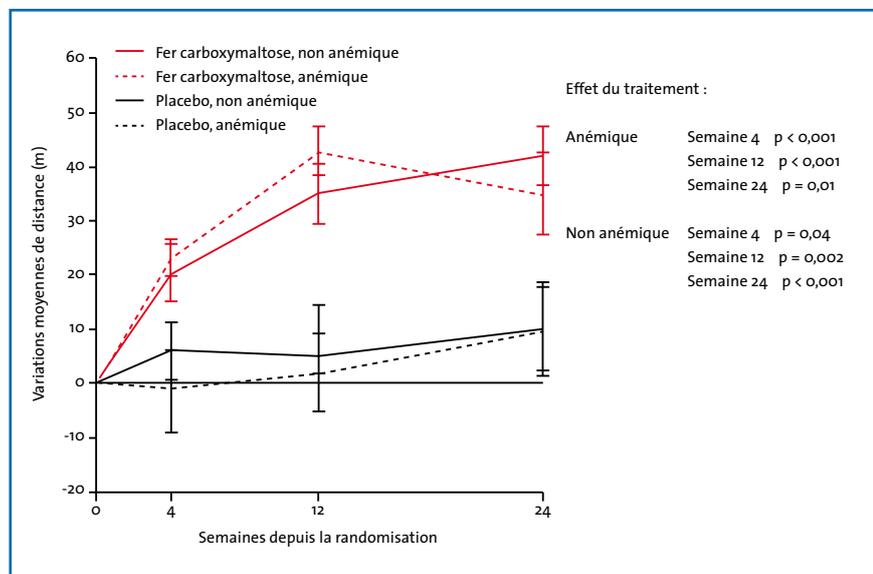


Fig. 2 : FAIR-HF : les bénéfices de l'administration de fer par voie intraveineuse sur l'épreuve de marche de 6 minutes sont indépendants de l'anémie [6]. FCM : fer carboxymaltose.

En pratique, en cas de carence martiale associée à une anémie ferriprive sévère, ou en cas de carence martiale isolée non corrigée par l'apport oral de fer du fait d'une mauvaise tolérance ou d'un manque d'efficacité lié à une malabsorption, un apport en fer par voie intraveineuse est justifié. Si le patient nécessite une hospitalisation prolongée ou des séjours itératifs, le fer sucré (Vénofer®) peut être utilisé à raison de 100 à 300 mg par injection et de 1 à 3 injections par semaine avec 48 heures d'intervalle entre chaque injection. Dans les autres cas, il est plus aisé de recourir au fer carboxymaltose (Ferinject®), qui permet 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 1 000 à 1 500 mg selon l'existence ou non d'une anémie associée et du poids.

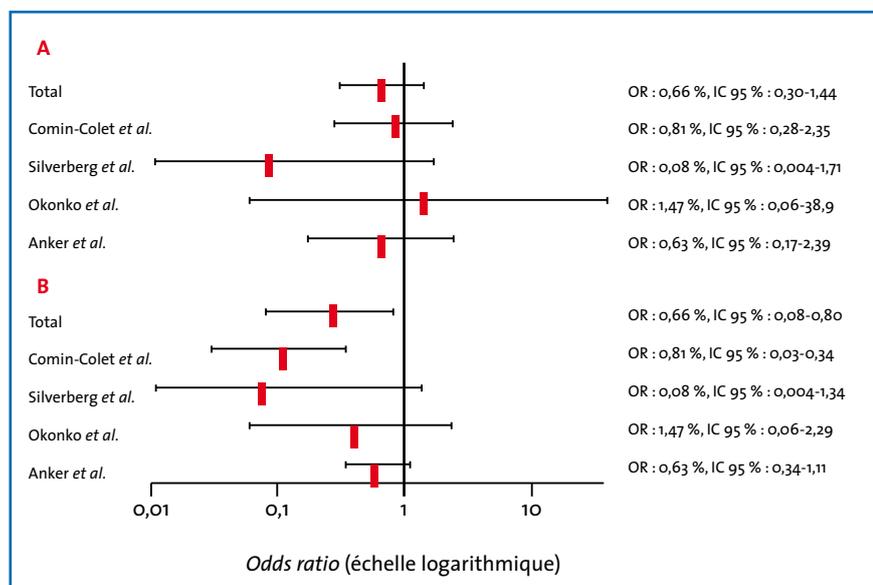


Fig. 3 : Effets sur la mortalité (A) et les hospitalisations (B) de l'apport en fer intraveineux chez des patients en carence martiale : méta-analyse de 5 études [8].

En raison du risque de réactions anaphylactiques, ces complexes de fer doivent être administrés 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 selon les récentes directives de

LE DOSSIER

Cœur et fer

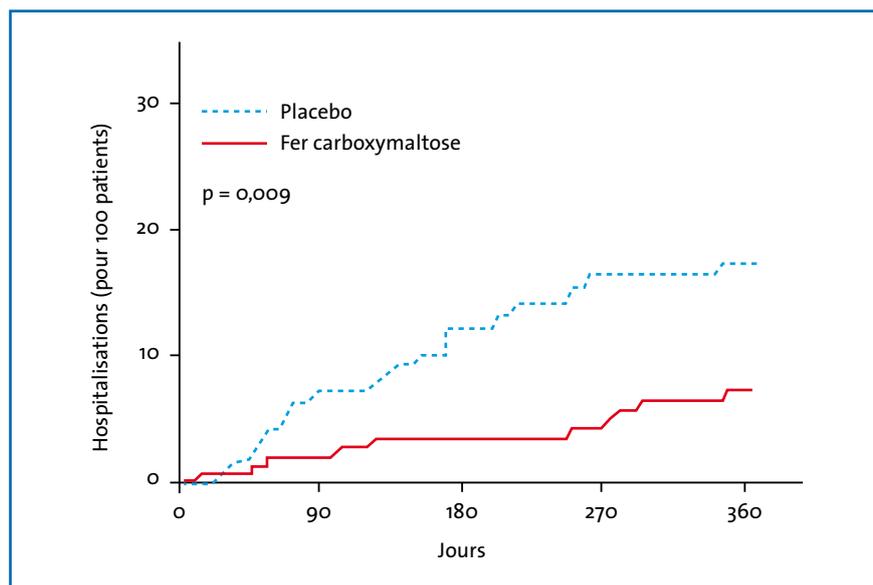


FIG. 4 : Étude CONFIRM-HF : effets sur la première hospitalisation pour décompensation cardiaque de l'apport en fer par voie intraveineuse chez des patients en carence martiale [9].

l'Agence européenne des médicaments (EMA). Après supplémentation, un contrôle régulier (par exemple, semestriel) de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine est nécessaire pour s'assurer que les réserves en fer sont corrigées et maintenues.

Ainsi, la correction de la carence martiale devrait devenir systématique au cours de l'insuffisance cardiaque, participant à l'amélioration des performances physiques et de la qualité de vie de nos patients.

Bibliographie

1. McMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD *et al.* 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 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.
2. 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.
3. OKONKO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exer-

cise 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.

4. GABER R, KOTB NA, GHAZY M *et al.* Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography*, 2012;29:13-18.
5. 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.
6. 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.
7. AVNI T, LEIBOVICI L, GAFTER-GVILI A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2012;14:423-429.
8. KAPOOR M, SCHLEINIZ MD, GEMIGNANI A *et al.* Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2013;13:35-44.
9. PONIKOWSKI P, VAN VELDTHUSEN 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Actualités de l'edoxaban (Lixiana)

Daiichi Sankyo a annoncé récemment que le Comité fédéral allemand de la santé publique avait octroyé une indication de bénéfice supplémentaire à Lixiana (edoxaban) pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients souffrant de fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

L'edoxaban est désormais indiqué :

- pour la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes souffrant de FANV et présentant au moins un facteur de risque, tel qu'une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension, un âge ≥ 75 ans, un diabète sucré, ou des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT);
- pour le traitement de la TVP et l'embolie pulmonaire, et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Daiichi Sankyo