

Prévalence, physiopathologie et prise en charge

Anémie et carence en fer dans l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un syndrome qui associe des symptômes et des signes cliniques résultant d'une pathologie myocardique structurelle ou fonctionnelle. L'anémie est définie par une diminution de la concentration d'hémoglobine. Les étiologies les plus fréquentes sont une perte sanguine, une destruction des globules rouges (hémolyse) ou une diminution de la production érythrocytaire. La carence en fer est une étiologie fréquente de l'anémie. Elle peut également se retrouver sans anémie. Cet article s'intéresse spécifiquement à l'anémie et à la carence en fer chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque en mettant l'accent sur la prévalence, la physiopathologie et la prise en charge de celles-ci.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque peut être décrite comme un syndrome qui associe des symptômes et des signes cliniques (tab.1) résultant d'une pathologie myocardique structurelle ou fonctionnelle. Les symptômes d'insuffisance cardiaque sont souvent aspécifiques, justifiant un complément diagnostique par l'échocardiographie ou, dans certaines situations, par un dosage des peptides natriurétiques (BNP ou NT-pro-BNP). Les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) concernant l'insuffisance cardiaque ont été récemment mises à jour (1). Une des nouveautés est la répartition de l'insuffisance cardiaque en 3 catégories. On y distingue l'insuffisance à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (FEVG < 40%), l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG > 50%) et une nouvelle catégorie « intermédiaire »: l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection dite « mid range », incluant les patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche entre 40 et 49% (tab.2).

La prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 1-2% dans les pays industrialisés. Elle devient supérieure à 10% pour les patients de



Dr Cyril Pellaton
Neuchâtel

plus de 70 ans. Malgré d'importantes évolutions thérapeutiques, l'insuffisance cardiaque est toujours associée à une importante morbidité et mortalité.

Une recherche étiologique précise est importante dans la prise en charge diagnostique de l'insuffisance cardiaque afin de pouvoir adapter au mieux la thérapeutique. Un traitement pharmacologique optimal est la pierre angulaire de la prise en charge auquel peut s'ajouter, dans certaines indications précises, un traitement non pharmacologique comme par exemple le défibrillateur ou la thérapie de resynchronisation. L'insuffisance cardiaque est également souvent associée à des comorbidités (carence en fer, anémie, insuffisance rénale, diabète...) qu'il s'agit également d'identifier et de considérer comme des cibles thérapeutiques.

L'approche diagnostique de même que la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque dépassent largement le but de cet article qui se veut être focalisé sur l'anémie et sur la carence en fer.

Anémie et carence en fer

L'anémie est définie par une diminution de la concentration d'hémoglobine. Les étiologies les plus fréquentes sont une perte sanguine, une destruction des globules rouges (hémolyse) ou une diminution de la production érythrocytaire. Une recherche active de l'étiologie de l'anémie est péremptoire. Sans entrer dans le détail des multiples étiologies de l'anémie, il est toutefois important d'en rappeler les principales: les carences nutritionnelles et vitaminiques (p.ex. carence en fer, vitamine B12, folates), les maladies chroniques et inflammatoires, l'insuffisance rénale, les valves prothétiques, certaines infections spécifiques (p.ex. malaria), les pathologies héréditaires de l'hémoglobine (p.ex. thalassémie) et le purpura thrombotique thrombocytopenique (2).

La prévalence de l'anémie dans la population générale dépend de la définition choisie pour la concentration d'hémoglobine. Les normes adaptées au sexe avec une limite de 120-125 g/L pour les femmes et 130-135 g/L pour les hommes sont le plus souvent utilisés en pratique clinique. Utilisant ces valeurs, la prévalence estimée de l'anémie dans la population générale est d'environ 8% chez la femme et 4% chez l'homme. Il existe d'importantes différences

TAB. 1 Symptômes et signes cliniques de l'insuffisance cardiaque	
Symptômes	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Dyspnée ▶ Orthopnée ▶ Dyspnée paroxystique nocturne ▶ Tolérance réduite à l'exercice ▶ Fatigue ▶ Œdèmes des membres inférieurs ▶ Nycturie
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Turgescence jugulaire ▶ Reflux hépato-jugulaire ▶ Troisième bruit cardiaque (B3) ▶ Râles crépitants fins ▶ Choc apical déplacé latéralement ▶ Œdèmes des membres inférieurs

TAB. 2 Définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, à fraction d'éjection intermédiaire « mid-range » et à fraction d'éjection préservée (adapté de réf. 1)			
Type d'insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection « intermédiaire » (« mid-range »)	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
Critères	1	Symptômes +/- signes cliniques	Symptômes +/- signes cliniques
	2	FEVG <40 %	FEVG 40–49 %
	3		1. Elévation des peptides natriurétiques ▶ BNP >35 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml 2. Au moins un critère additionnel: ▶ Pathologie structurelle myocardique relevante (hypertrophie myocardique et/ou dilatation de l'oreillette gauche) ▶ Dysfonction diastolique

géographiques. Si la prévalence est relativement homogène dans les pays industrialisés, celle-ci augmente significativement dans certains pays en voie de développement (jusqu'à 2–5x) en raison notamment de certaines infections, des carences nutritionnelles ainsi qu'une plus haute prévalence d'hémoglobinopathies dans certaines régions.

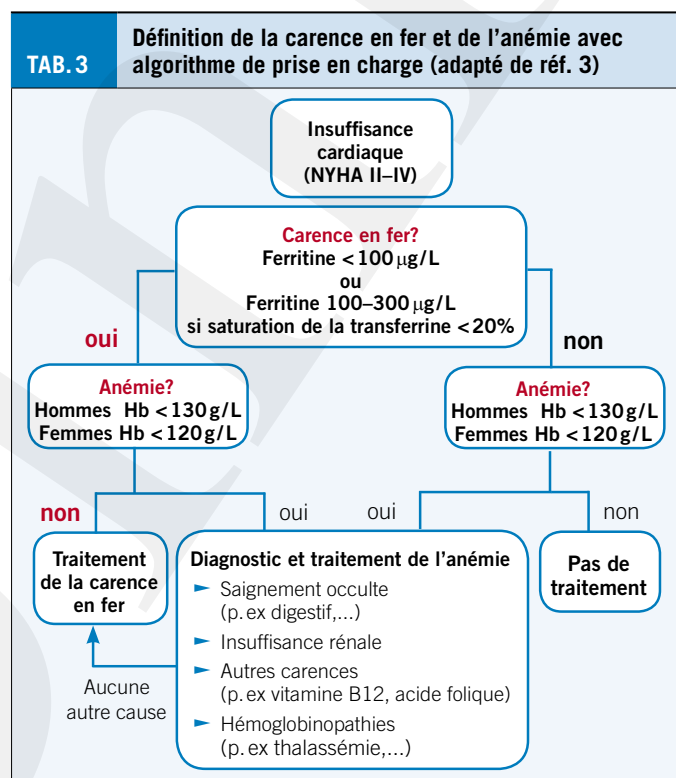
De manière générale, la prévalence de l'anémie est plus élevée chez les femmes en âge de procréer et augmente dès la 60^{ème} année, où l'on observe l'apparition des anémies chroniques sur spoliation digestive et urinaire ainsi que l'augmentation des pathologies néoplasiques.

La carence en fer peut avoir plusieurs origines comme des apports alimentaires insuffisants, une absorption inadéquate du fer et une perte sanguine. La carence en fer peut se retrouver sans anémie. L'anémie devient manifeste lorsque les stocks de fer deviennent insuffisants pour permettre une synthèse adéquate de l'hémoglobine.

Carence en fer et anémie chez l'insuffisant cardiaque

En préambule, il est important de préciser que les définitions de la carence en fer chez l'insuffisant cardiaque sont différentes que chez l'individu sain. La carence en fer dans l'insuffisance cardiaque est définie comme absolue si la ferritine est inférieure à 100 µg/L ou fonctionnelle si la ferritine est inférieure à 300 µg/L avec une saturation de la transferrine (TSAT) inférieure à 20%. Elle peut être associée ou non à une anémie comme représenté sur le tableau 3. Plusieurs études de qualité, utilisant ces définitions ci-dessus, ont étudié la carence en fer et de l'anémie chez les insuffisants cardiaques. D'un point de vue physiopathologique, une réduction des stocks de fer (carence en fer absolue) se rencontre plus fréquemment chez le patient insuffisant cardiaque par notamment une diminution des apports, une diminution de l'absorption (gastro-pathie de stase) et une augmentation des pertes sanguines (patients plus fréquemment traités par aspirine et anticoagulants notamment). Il existe également une réduction de la mobilisation du fer chez l'insuffisant cardiaque (carence en fer relative). Celle-ci s'explique par l'état proinflammatoire qui prévaut dans cette condition.

Une étude de cohorte récente incluant 1506 patients insuffisants cardiaques a retrouvé une carence en fer chez 753 patients (50%) dont 61.2% étaient anémiques et 45.6% étaient non anémiques (4). L'anémie est associée avec plus de symptômes, plus d'hospitalisation et une diminution de la survie, comme démontré dans une



étude prospective observationnelle incluant 546 patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection abaissée stable (5). Plusieurs études se sont intéressées au rôle de la supplémentation ferrique intraveineuse ou au rôle de l'érythropoïétine chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection < 45%. La première étude (FAIR-HF) a permis de démontrer l'impact d'un traitement intraveineux de carboxymaltose ferrique chez le patient insuffisant cardiaque stable (NYHA II avec FEVG < 40% ou NYHA III avec FEVG < 45%) permettait d'améliorer significativement les symptômes (classe NYHA), d'améliorer significativement la qualité de vie et était bien toléré chez les patients avec carence en fer (utilisant la définition ci-dessus) avec et sans anémie (6). Les critères de jugements étaient évalués après 24 semaines. Ces résultats encourageants ont motivé une deuxième étude (CONFIRM-HF) (7). Cette étude a inclus 300 patients insuffisants cardiaque avec FEVG < 45%, NYHA II-III, BNP > 100 pg/ml ou NT-proBNP > 400 pg/ml, présentant une carence en fer. Cette étude a démontré une amélioration durable des symptômes (NYHA) jusqu'à un

an, une amélioration de la capacité fonctionnelle (test de marche de 6 minutes) et une amélioration de la qualité de vie (critères de jugement à la 24^{ème} et 52^{ème} semaine notamment). Une tendance quand à une possible réduction du taux d'hospitalisation semble également se profiler

Le traitement avec darbepoetin alfa a été essayé chez des patients insuffisants cardiaques (FEVG < 40%) avec anémie légère à modérée (étude RED-HF) (8). Les résultats furent négatifs et ce traitement n'est actuellement pas recommandé.

La correction de la carence en fer chez l'insuffisant cardiaque à fraction d'éjection diminuée permet une amélioration des symptômes (classe NYHA), une amélioration la capacité d'effort et de la qualité de vie. Une recherche active de la cause de l'anémie et un traitement le cas échéant s'impose (tab.3). Les nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie proposent de compléter avec du carboxymaltose ferrique intraveineux les patients symptomatiques présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (classe de recommandation IIa A) (1).

En pratique

A la lumière des évidences actuelles, il convient de privilégier une substitution martiale intraveineuse chez les patients insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection diminuée. Une dose unitaire de carboxymaltose ferrique ne doit pas dépasser 1000 mg de fer par jour. Comme suggestion de traitement pour une carence en fer sans anémie, une première injection de 500–1000 mg carboxymaltose ferrique intraveineux est conseillée avec un redosage de la ferritine et de la saturation de la transferrine (TSAT) entre 1 et 3 mois. Une nouvelle dose de 500 mg peut alors être envisagée si nécessaire. En cas d'anémie, une recherche étiologique s'impose. La for-

mule de Ganzoni ou une correction selon Evstatiev (9) peut être utilisée pour estimer la carence en fer. Après la première injection, il est conseillé d'attendre une semaine avant la seconde injection. La prise en charge de la carence en fer et de l'anémie chez l'insuffisant cardiaque doit être le fruit d'une discussion en réseau entre cardiologue et médecin de premier recours.

Dr Cyril Pellaton

Département de médecine
Hôpital neuchâtelois – Pourtalès
Rue de la Maladière 45, 2000 Neuchâtel
cyril.pellaton@h-ne.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Consulting et participation d'advisory boards pour Novartis, Vifor, Bayer, Daiichi-Sankyo, Pfizer-BMS, Astra-Zeneca

+ **Références:** sur notre site internet: www.medinfo-verlag.ch

Messages à retenir

- ◆ Une recherche étiologique précise est importante dans la prise en charge diagnostique de l'insuffisance cardiaque.
- ◆ L'insuffisance cardiaque est souvent associée à des comorbidités (carence en fer, anémie, insuffisance rénale, diabète,...) qu'il s'agit également d'identifier et de considérer comme des cibles thérapeutiques.
- ◆ La carence en fer dans l'insuffisance cardiaque est définie comme absolue si la ferritine est inférieure à 100 µg/L ou fonctionnelle si la ferritine est inférieure à 300 µg/L avec une saturation de la transferrine (TSAT) inférieure à 20%.

Références

1. Ponikowski P et al. Authors/Task Force Members 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;37:2129-200
2. Lopez A et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387:907-16
3. McDonagh T, Macdougall I. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015;17:248-62
4. Klip IT et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-82
5. Jankowska EA et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-80
6. Anker SD et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48
7. Ponikowski P et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-68
8. Swedberg K et al. RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210-9
9. Evstatiev R et al. FERGI Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-53