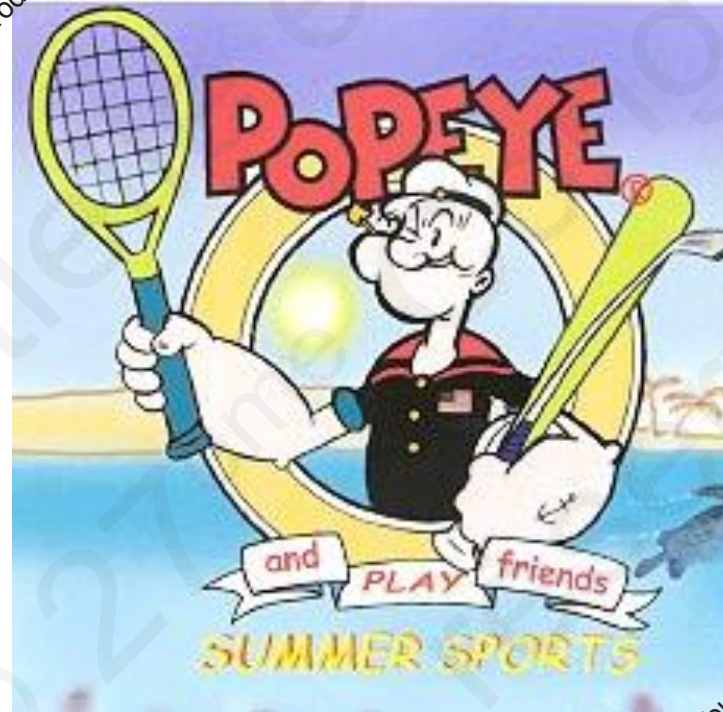


Comment gérer en pratique les patients insuffisants cardiaques en carence martiale ?



Pr M. GALINIER
Pôle Cardio Vasculaire et Métabolique
CHU Rangueil, Toulouse
France

Déclaration de Relations Professionnelles

Disclosure Statement of Financial Interest

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

I currently have, or have had over the last two years, an affiliation or financial interests or interests of any order with a company or I receive compensation or fees or research grants with a commercial company :

Affiliation/Financial Relationship

- Grant research support
- Consulting fees/Honoraria

Company

- Company One : Amgen
- Company Two: Air Liquide
- Company Three: Astra-Zeneca
- Company Four : Bayer
- Company Five : Boehringer
- Company Six : Bristol-Myers Squibb
- Company Seven : Novartis
- Company Eight : Pfizer
- Company Nine : Roche Diagnostic
- Company Ten : Sanofi-Aventis
- Company Eleven : Servier
- Company Twelve : Thoratec
- **Company Thirteen : ViforPharma**

Recommandations ESC 2021 pour les tests diagnostiques biologiques chez les patients IC

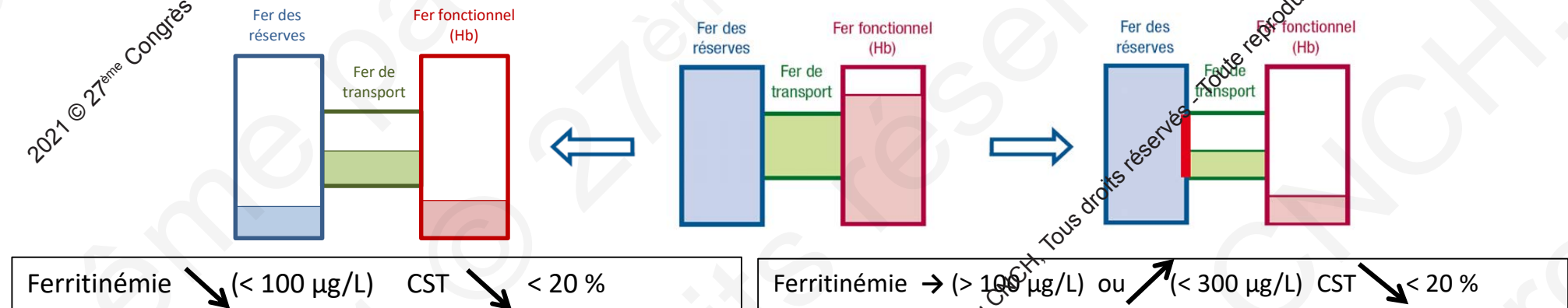
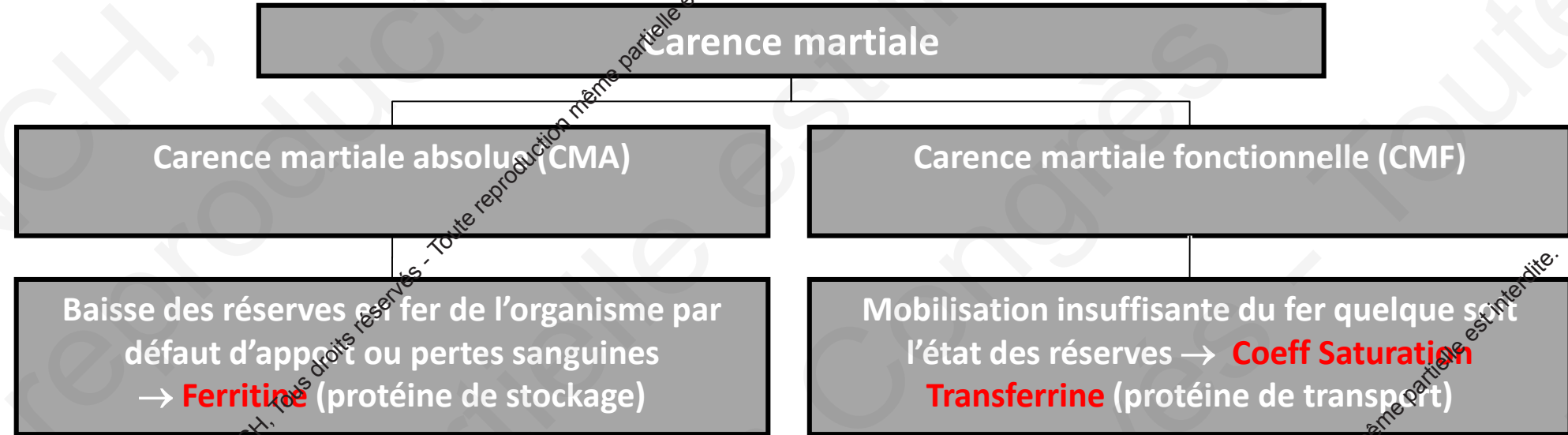
Recommended diagnostic tests in all patients with suspected chronic heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
12-lead ECG	I	C
Transthoracic echocardiography	I	C
Chest radiography (X-ray)	I	C
Routine blood tests for comorbidities, including full blood count, urea and electrolytes, thyroid function, fasting glucose and HbA1c, lipids, iron status (TSAT and ferritin)	I	C

Rechercher systématiquement et périodiquement une carence martiale par le dosage de la ferritinémie et du CST

- ICA : dès les premiers jours d'hospitalisation
- ICC : tous les ans (ou 6 mois après correction IV)

Diagnostic de la carence martiale et de l'anémie

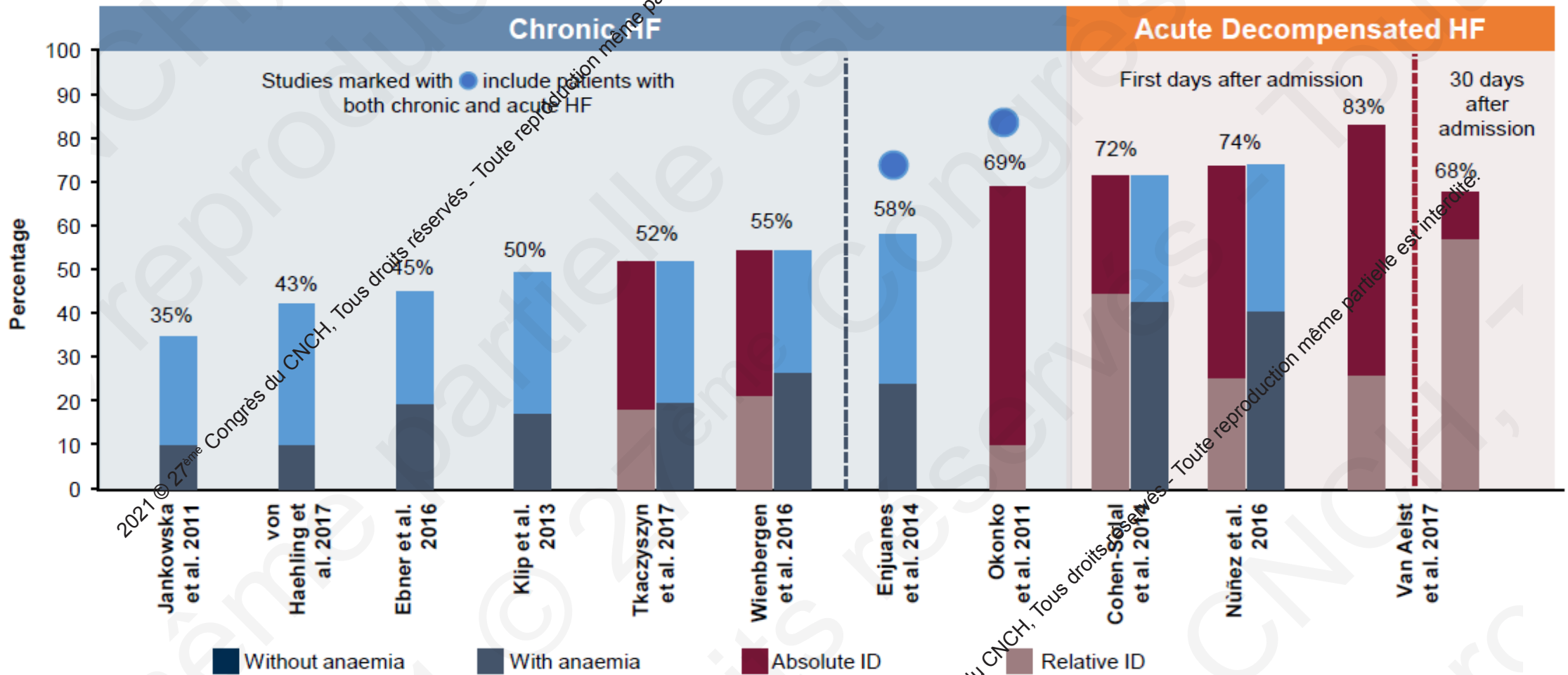


Anémie ferriprive

Anémie Mixte
Hb $< 13\text{g/dL}$ chez l'homme
Hb $< 12\text{g/dL}$ chez la femme

Anémie inflammatoire

Prévalence de la carence martiale au cours de l'IC

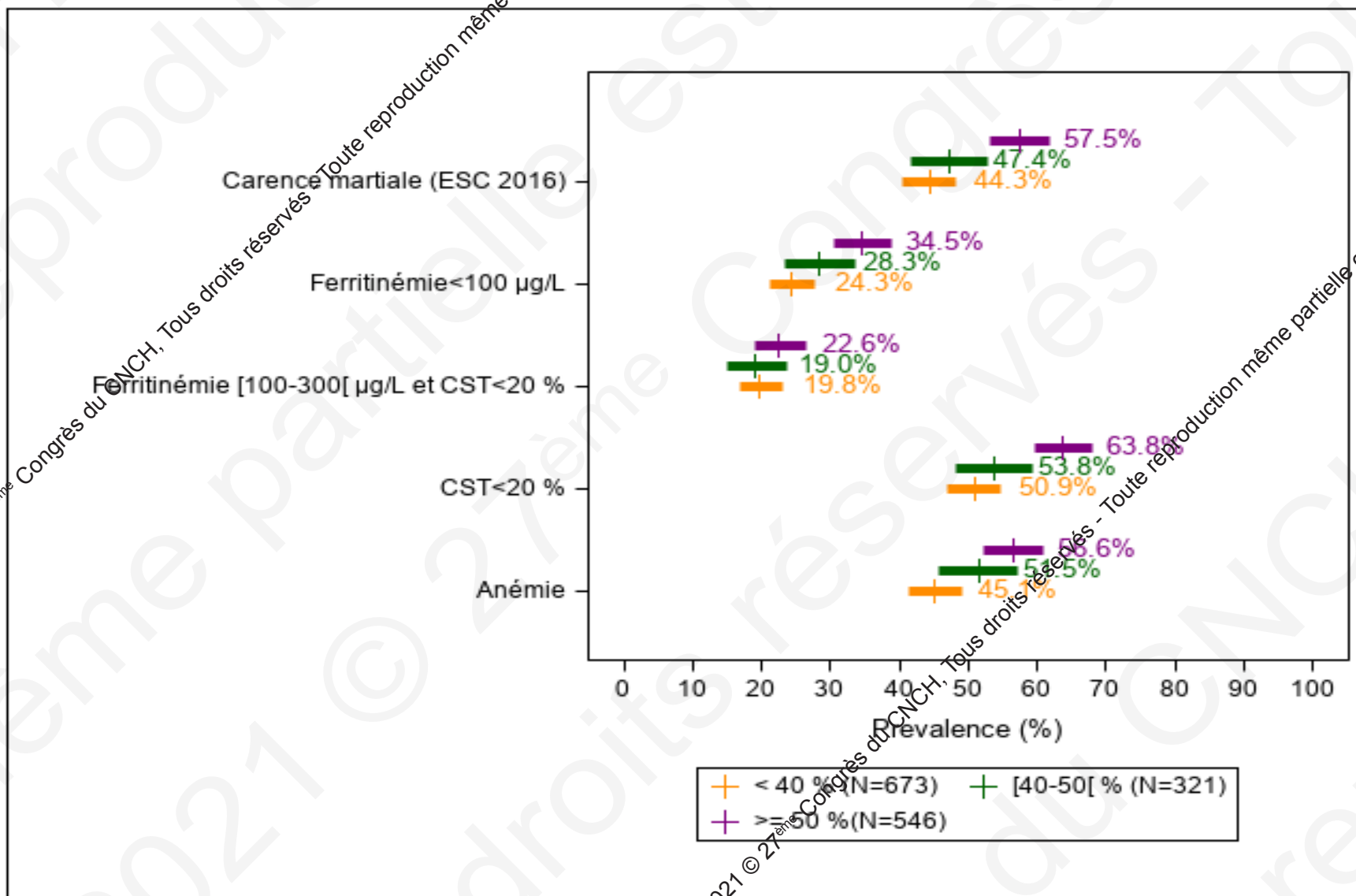


• HF=heart failure; ID=iron deficiency.

• Adapted from Rocha BML, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):782–793.

2021 © 27^{ème} Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

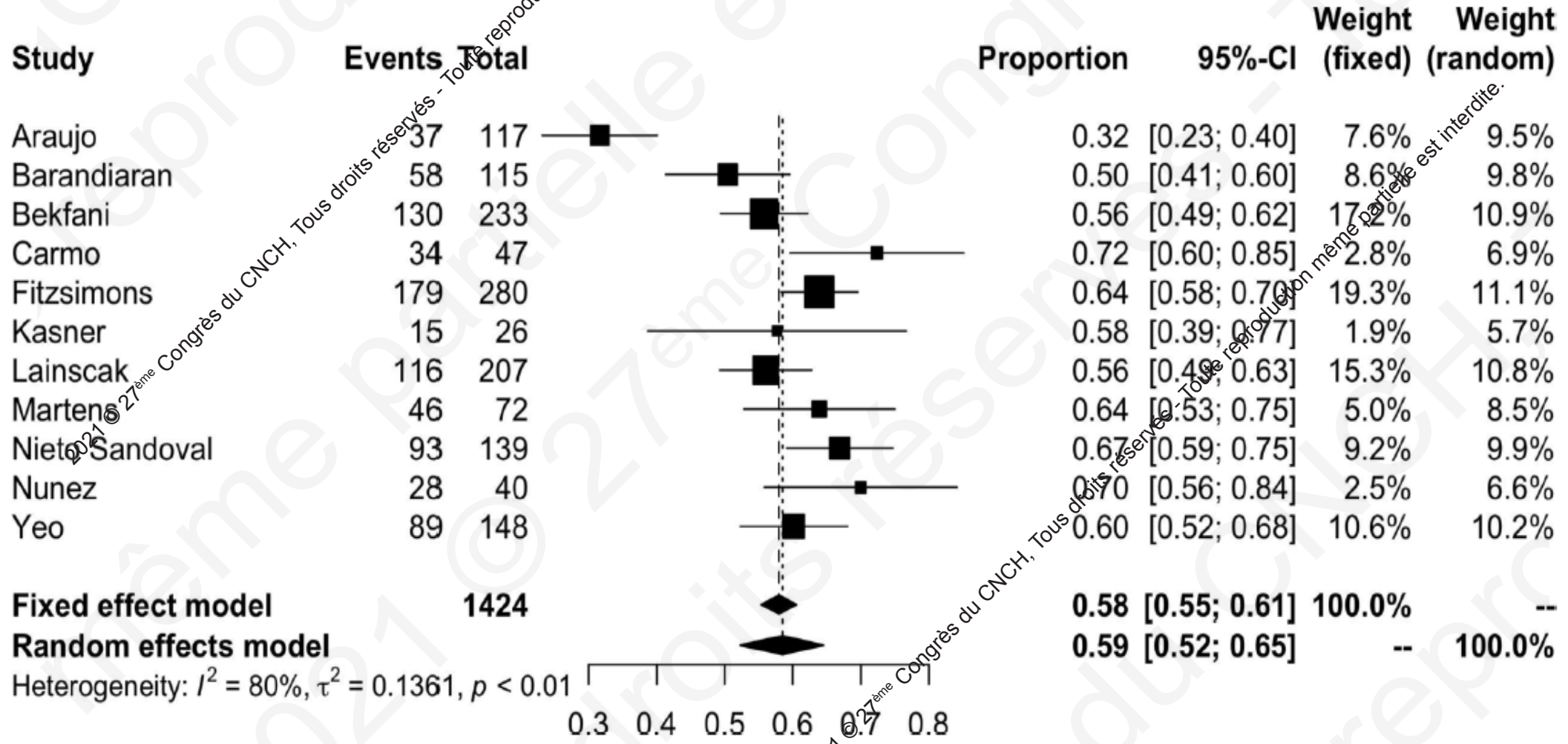
Etude CARENFER-IC : prévalence de la carence martiale et de l'anémie selon la FEVG - N = 1540



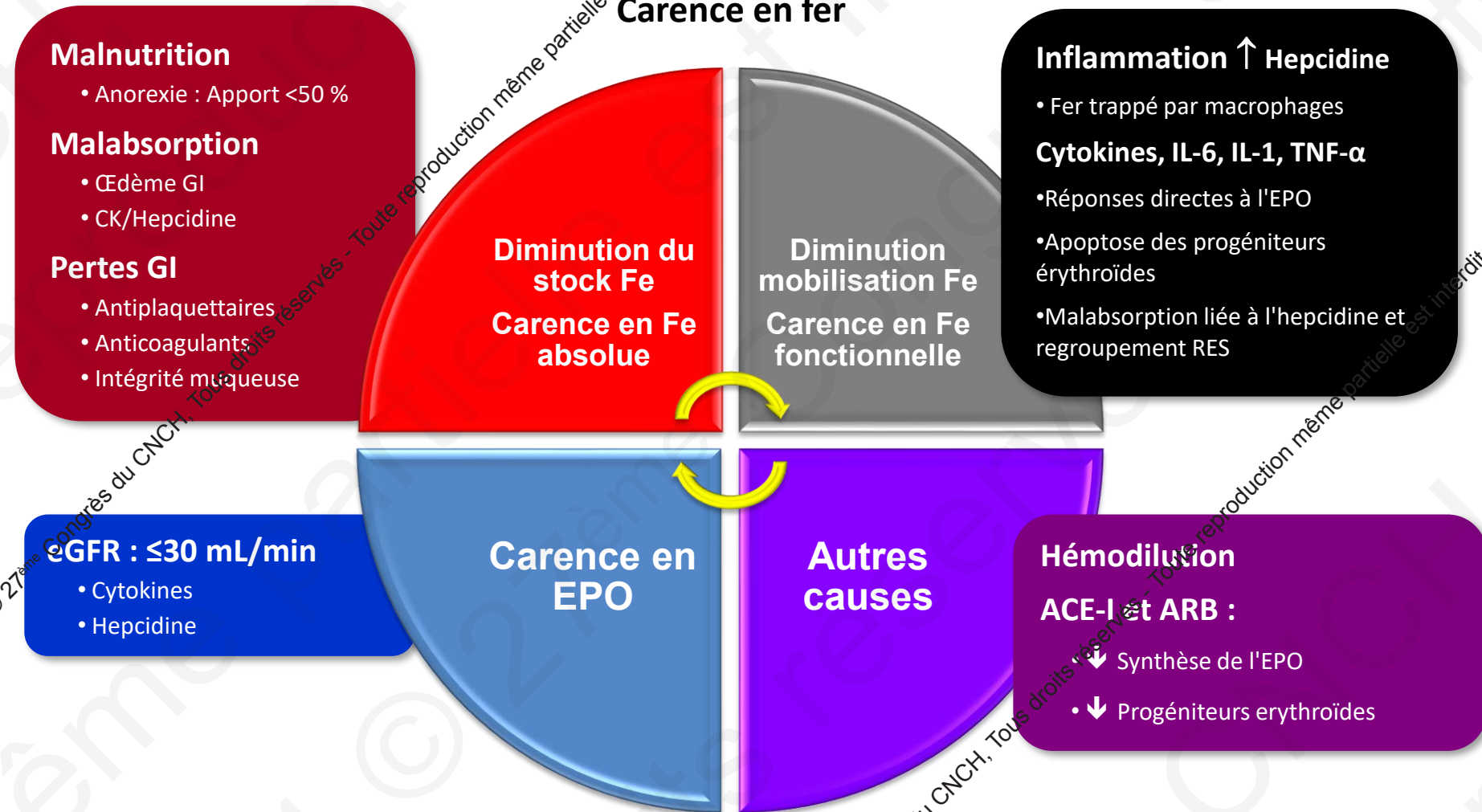
Prévalence de la carence martiale dans l'ICFEP

Méta-analyse de 15 études : 1424 pts, FE ≥ 50 %

Définition carence martiale : ferritine < 100 pg/mL ou entre 100 et 300 avec CST < 20 %



Causes de la carence martiale et de l'anémie dans l'insuffisance cardiaque



Rechercher causes digestives, hémorragies distillantes, gynécologiques chez femmes non ménopausées

Etiologies de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque

Cohorte BIostat-CHF

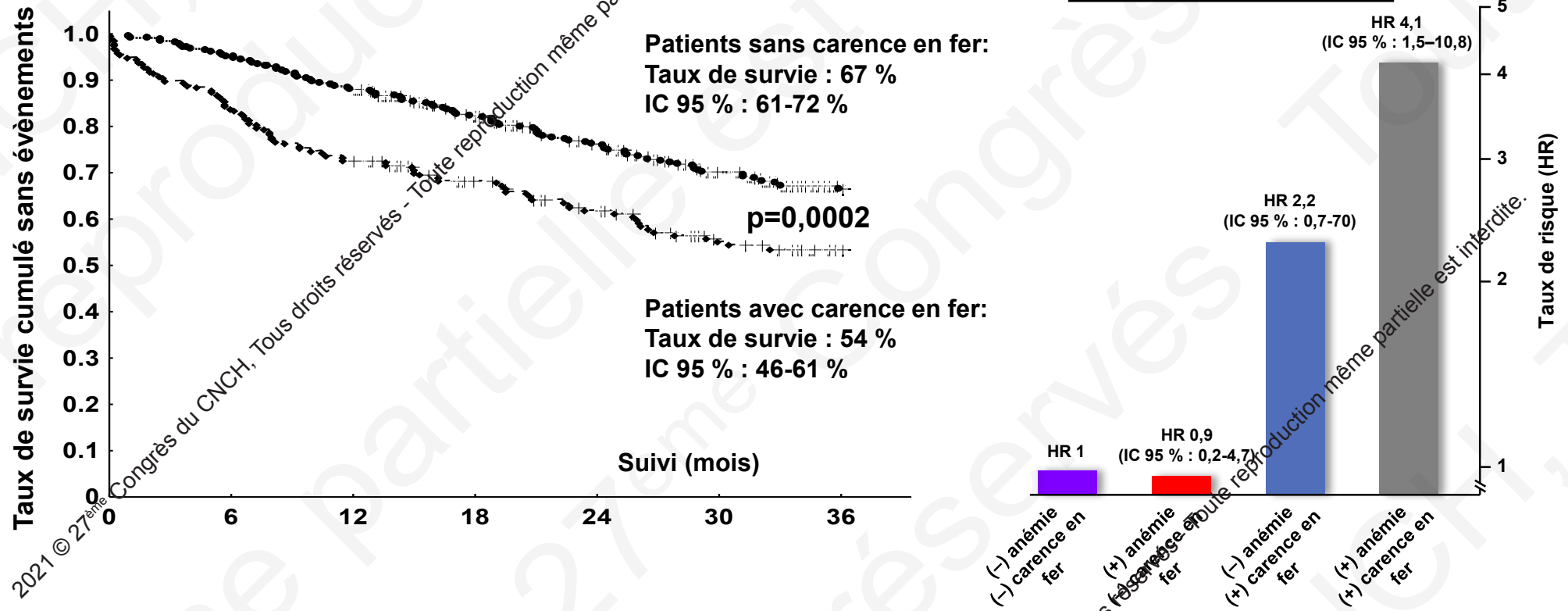
2357 pts avec décompensation cardiaque (ICFEr = 80,9 %, ICFEi = 12,8 %, ICFEp = 6,3 %), mesure de 92 biomarqueurs

Définition carence martiale : CST < 20 %, prévalence = 61,6 % (69,2 % avec ancienne définition)

Analyse multivariée : prédicteurs de la carence martiale

Variables	Odds Ratio	P	
Sexe (femme vs homme)	1,42 (1,13-1,79)	0,003	
Apport protéique estimé (pour 10 g/j)	0,87 (0,79-0,94)	0,001	Malnutrition
Albumine (pour 5 g/L)	0,93 (0,87-0,98)	0,014	
Œdèmes périphériques (oui vs non)	1,36 (1,12-1,66)	0,002	Rétention hydrosodée
Orthopnée (oui vs non)	1,33 (1,07-1,66)	0,010	
CRP (doublement)	1,39 (1,30-1,48)	< 0,001	Inflammation
Insuffisance rénale (oui vs non)	1,62 (1,28-2,04)	< 0,001	Insuffisance rénale
Inhibiteur P2Y12 (oui vs non)	1,64 (1,24-2,16)	0,001	Micro saignements
Anémie (oui vs non)	0,79 (0,74-0,83)	< 0,001	

Carence martiale et pronostic de l'ICFEr chronique



La carence en fer est associée à un risque accru de décès ou d'hospitalisation¹ :
 Taux de risque ajusté = 1,6 (Indice de Confiance 95 % 1,1-2,2 ; p<0,01)

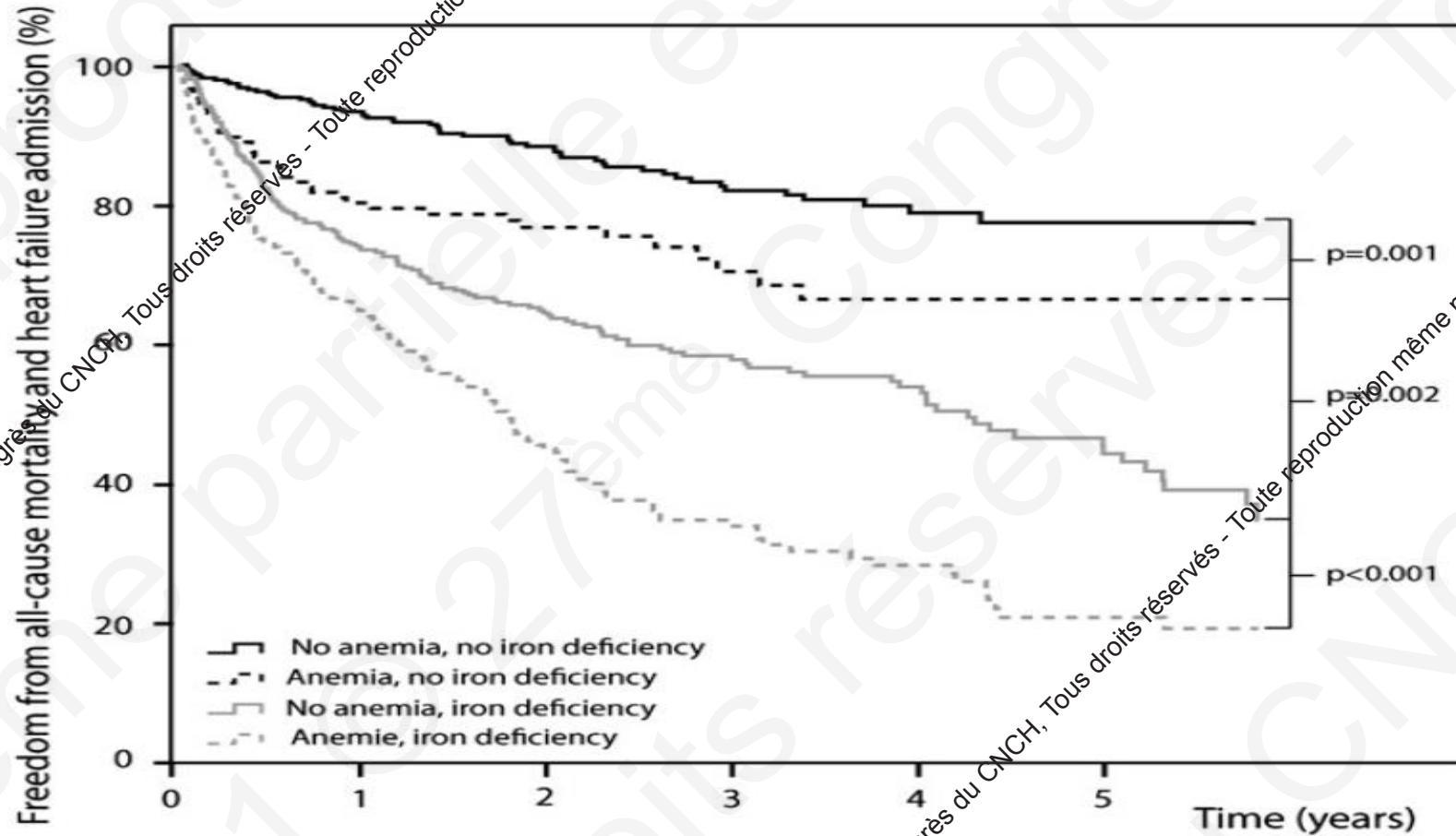
Par rapport aux patients ayant un taux de fer normal sans anémie, les patients ayant une carence en fer ont un risque 2 à 4 fois plus important de décès quel que soit l'état anémique²

La carence en fer est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité

1. Jankowska EA, et al. Eur Heart J 2010;31:1872-80.
 2. Okonko DO, et al. J Am Coll Cardiol 2011;58:1241-51.

Valeur pronostique de la carence martiale dans ICFEr, i, p

1197 pts, suivi moyen: 33 ± 21 mois, décès ou hospitalisation pour IC

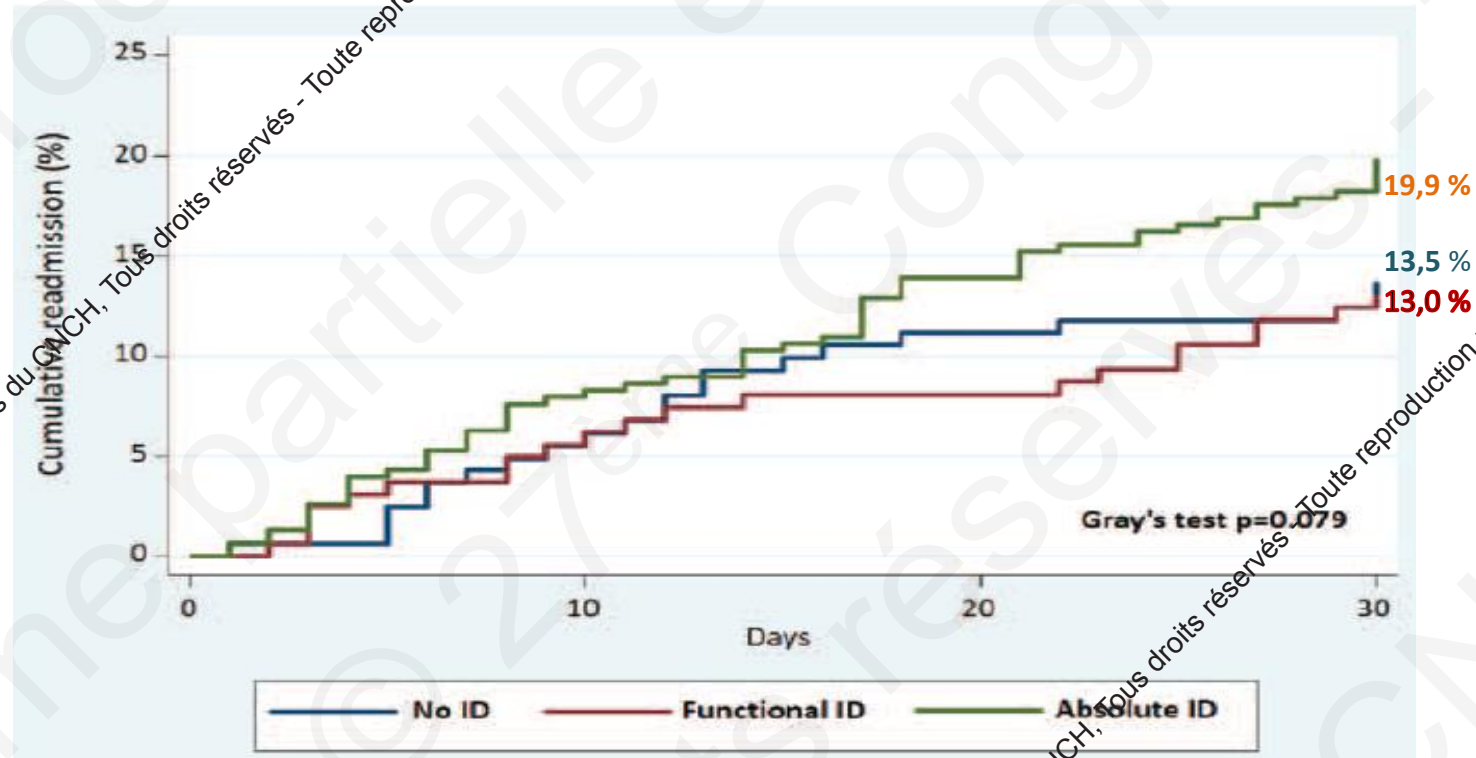


Taux d'évènements chez pts en carence martiale : ICFEr = 41 %, ICFEi = 48 %, ICFEp = 51 % ($p=0,055$)

Impact de la carence martiale sur le risque de ré-admission à un mois après une hospitalisation pour IC aiguë

626 pts, IC FEp (FE > 50 %) : 52 %; prévalence CM : 74 %, absolue : 48 %, fonctionnelle : 26 %

Définition carence martiale : ferritine < 100 pg/mL ou entre 100 et 300 avec CST < 20 %

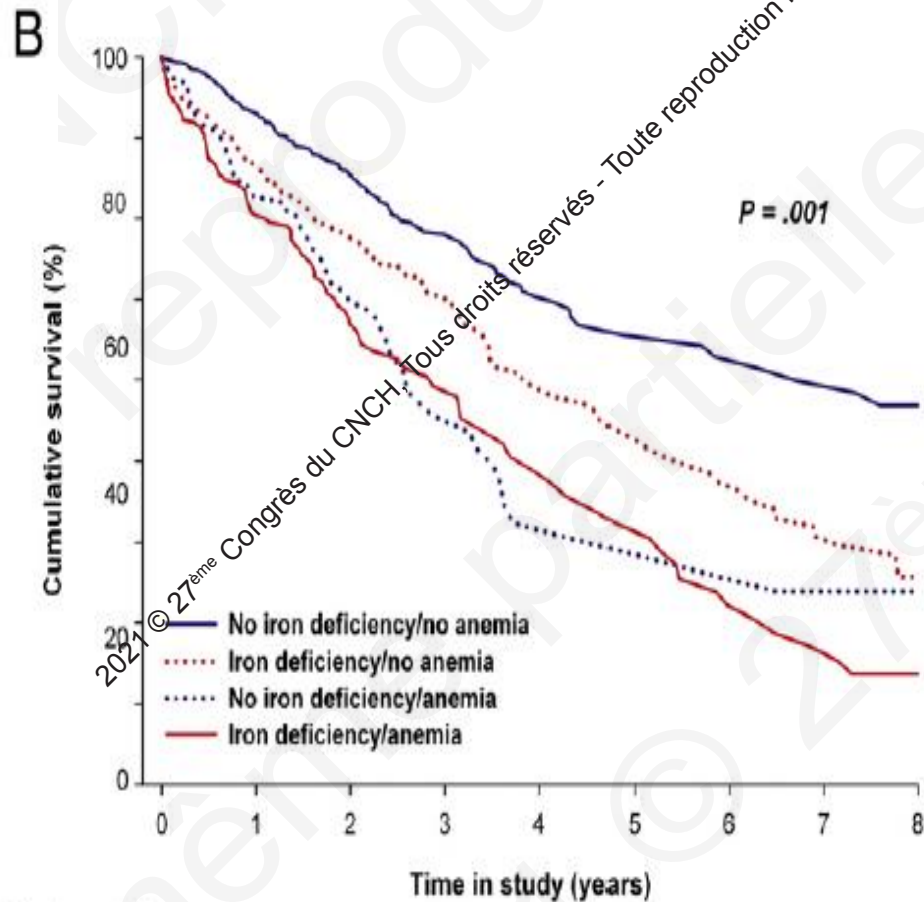


Analyse multivariée : CM absolue associée à augmentation du risque de ré-admission à 1 mois : RR = 1,72; IC 95 % = 1,13-2,60; p = 0,0011

Dans l'ICA, l'existence d'une carence martiale (absolue) est associée à une augmentation des réadmissions précoces

Carence martiale et anémie : pronostic de l'insuffisance cardiaque

Survie des insuffisants cardiaques avec ou sans carence martiale et avec ou sans anémie dans une étude internationale



Variable	HR (95% CI)	Harrell's C-statistic	P
ID			
Univariate	1.39 (1.13-1.64)	0.563	.001
Model 1	1.30 (1.08-1.58)	0.603	.008
Model 2	1.32 (1.09-1.61)	0.714	.005
Model 3	1.42 (1.14-1.77)	0.722	.002
Anemia			
Univariate	1.86 (1.56-2.28)	0.568	<.001
Model 1	1.76 (1.43-2.16)	0.602	.001
Model 2	1.31 (1.07-1.62)	0.708	.011
Model 3	1.21 (0.94-1.55)	0.722	.131

Model 1 is adjusted for age, sex, and study cohort. Model 2 is adjusted for model 1 + eGFR and NT-proBNP. Model 3 is adjusted for model 2 + all univariate significant variables (age, sex, body mass index, diabetes, NYHA functional class, LVEF, renal function, levels of hs-CRP and NT-proBNP, treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor and/or angiotensin receptor blocker, statins, loop diuretics, and the presence of anemia or ID).

La carence en fer est un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée et non l'anémie

Traitement de la carence martiale dans l'insuffisance cardiaque : limites de l'administration du fer par voie orale



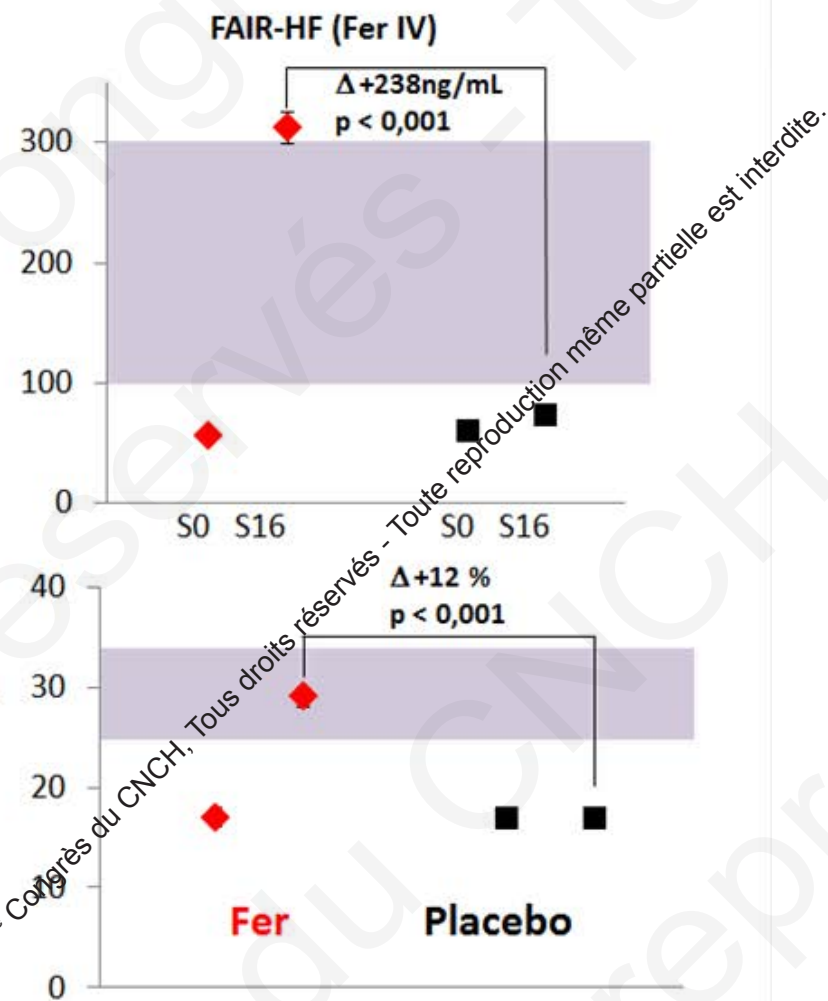
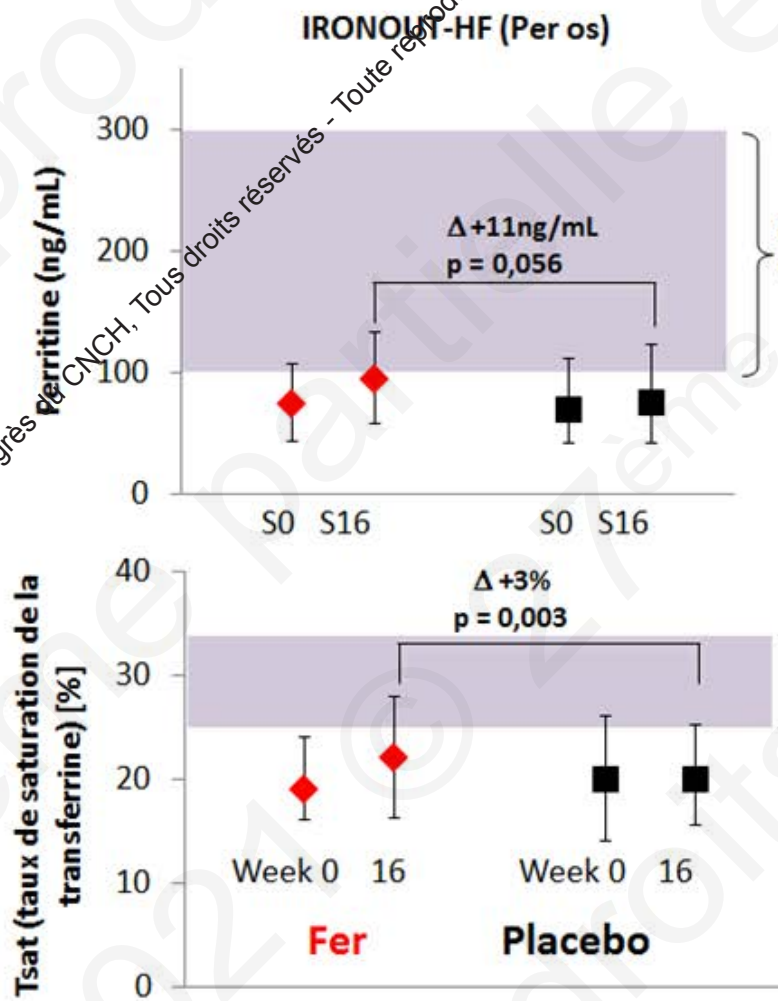
- **Traitement de 1^{ère} intention : 100 à 200 mg/j de fer ferreux, au moins 4 mois (avis HAS 2015)**
- Avantages : coût faible, caractère non invasif
- Effets indésirables fréquents au niveau gastro-intestinal, liés à la dose, en particulier avec le sulfate de fer^{1,2}
 - Touchent jusqu'à 20 % des patients¹
 - Incluent constipation, dyspepsie, ballonnements, nausées, diarrhée, brûlures d'estomac^{2,3}
 - Peuvent avoir des effets négatifs sur l'ingestion des aliments³
- L'absorption est limitée par la contre-régulation de l'hepcidine⁴ du fait de l'état inflammatoire fréquent dans l'IC
- L'absorption est limitée par l'œdème intestinal dans l'IC décompensée
- L'administration de fer par voie orale rend son efficacité moins rapide⁴
- **Corrige environ 30 % des carences martiales dans l'IC**



1. Macdougall IC. Kidney Int 1999;69:S61–6.
2. Fishbane S. Am J Kidney Dis 2007;49:736–43.
3. Fishbane S, Maesaka JK. Am J Kidney Dis 1997;29:319–33.
4. Macdougall IC. J Ren Care 2009;35 Suppl 2:8–13.

Etude IRONOUT : effets de la supplémentation en fer par voie orale (150 mg x 2/j) sur la ferritine et le taux de saturation de la transferrine

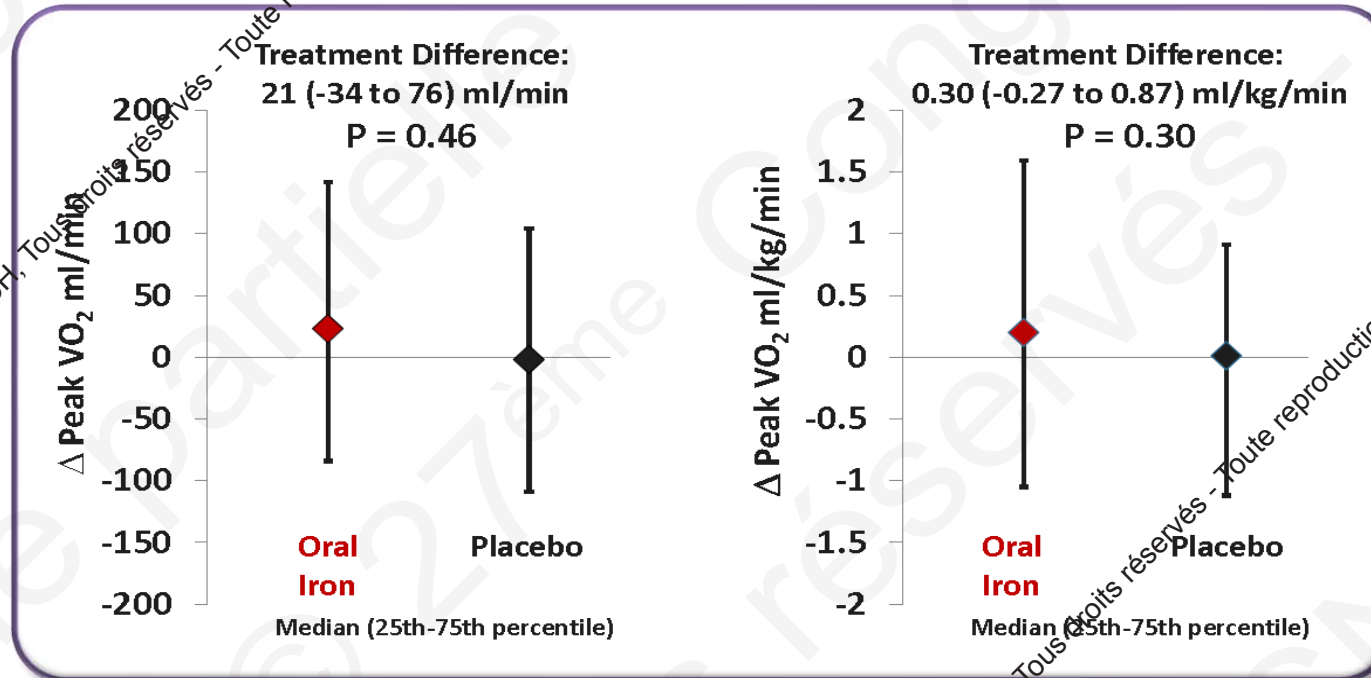
Résultats : différences entre les études sur le fer



Etude IRONOUT-HF : effet de la supplémentation en fer per os (150 mg x2/j) sur le pic VO₂ au cours de l'ICF_{Er}

Résultat critère primaire :

Peak VO₂ S16 vers Baseline



➤ De fortes doses de fer p.o. ne permettent pas l'amélioration des pics de VO₂ chez des patients en I.C.C. à FEVG diminuée et en carence martiale.

Administration de fer dans l'insuffisance cardiaque



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
20 février 2019

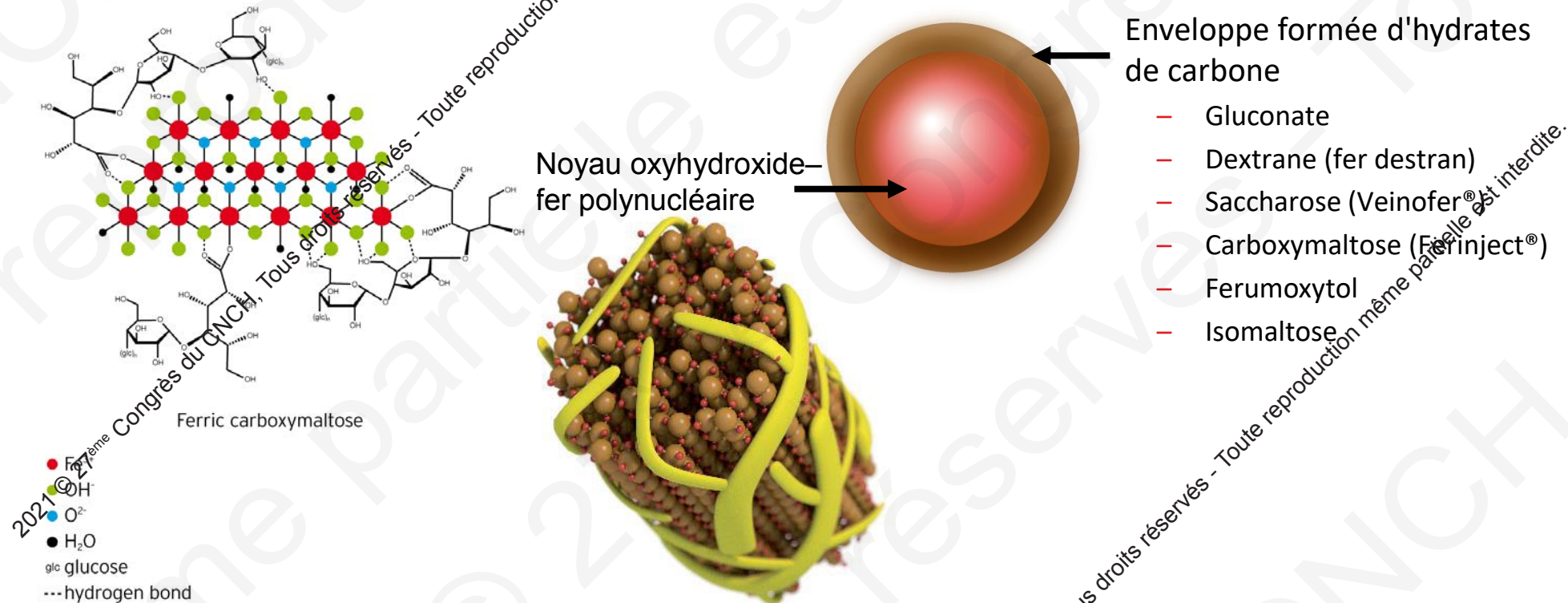
« Les préparations orales de fer n'ayant pas démontré leur efficacité clinique dans le traitement de la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque, elles ne sont pas appropriées dans cette situation clinique. »

« 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 $< 15 \mu\text{g/L}$ (définition de la carence martiale par l'OMS) et présumée par une ferritinémie $< 100 \mu\text{g/L}$ 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 post-opératoire et les maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin. »

Traitement de la carence martiale dans l'insuffisance cardiaque : administration de fer par voie intraveineuse

Structure du fer intraveineux

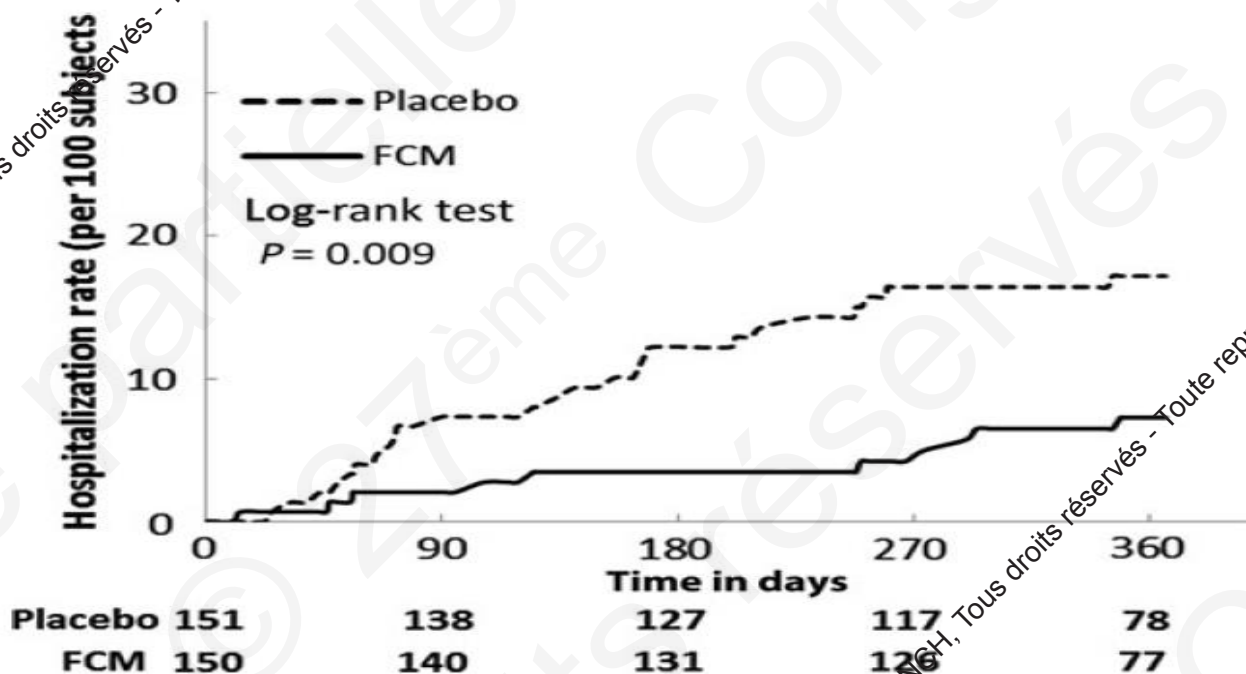


- Le fer doit être lié à des structures de transport ou de stockage pour éviter le fer libre qui est oxydant
- Toutes les préparations de fer peuvent provoquer des réactions anaphylactoïdes¹
- **Le dextrane peut entraîner des réactions anaphylactiques graves^{1,2}**
- Les complexes fer-hydrates de carbone plus grands/lourds sont plus stables que les complexes plus petits/légers² diminuent les effets toxiques du fer libre

Insuffisance cardiaque chronique : étude CONFIRM-HF

Critères secondaires

- La correction de la carence martiale par le fer carboxymaltose est associée à une **diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque** apparaissant rapidement et s'accroissant avec le temps, 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).



- Une **diminution des hospitalisations toutes causes** dont l'incidence varie de 23,3 % dans le groupe placebo à 16,6 % dans le groupe traité (RR = 0,63, IC 95 % = 0,37-1,09) est également observée, sans variation significative de la mortalité (9,9 % vs 8,9 %)

Effets sur les hospitalisations et la mortalité de l'apport en fer carboxymaltose chez des insuffisants cardiaques chroniques en carence martiale : méta-analyse des données individuelles des patients des essais FER-CARS, FAIR-HF, EFFICACY-HF et CONFIRM-HF

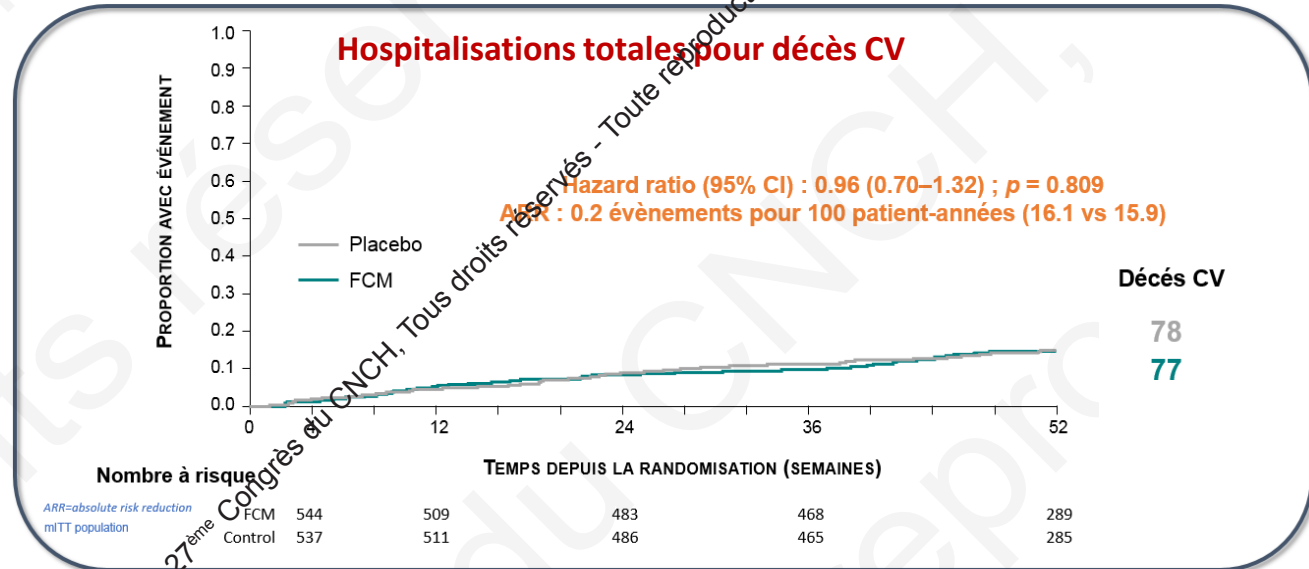
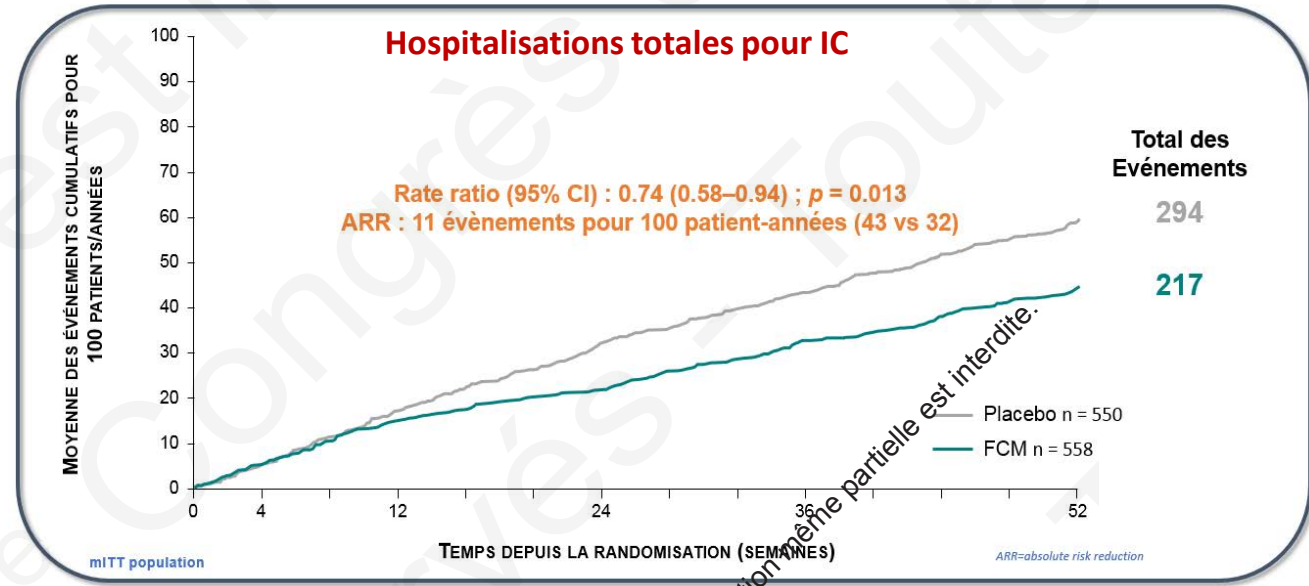
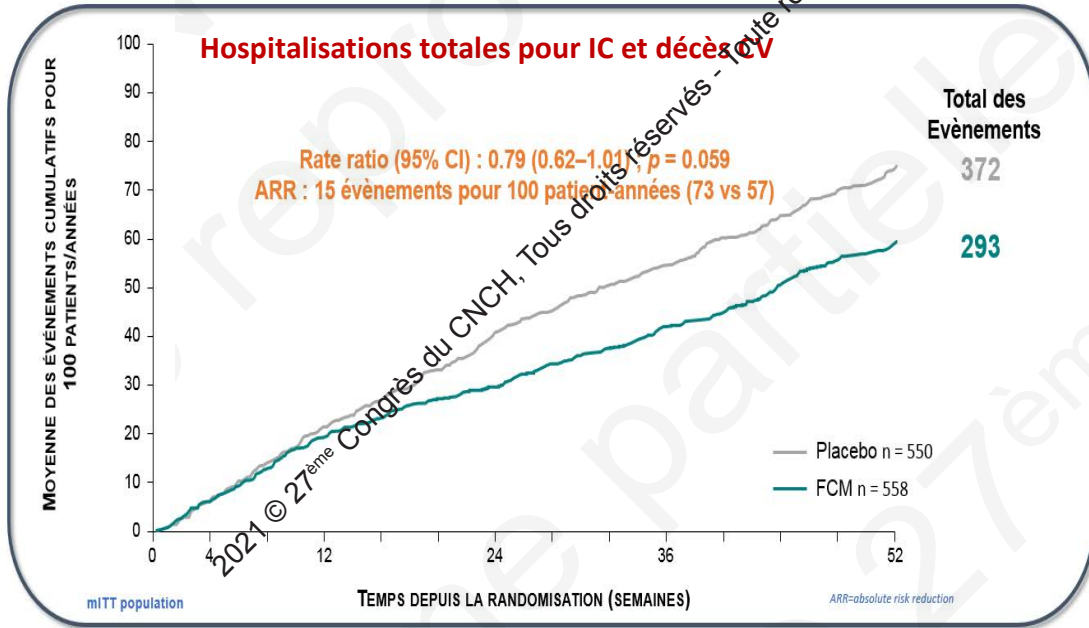
Outcomes	FCM* (n=504)	Placebo* (n=335)	Hazard ratio (95% CI)	P
CV hospitalisation or CV death	55 (18,4)	59 (26,2)	0,70 (0,48-1,02)	0,062
HF hospitalization or CV death	32 (10,7)	44 (19,6)	0,55 (0,35-0,88)	0,012
CV hospitalization or all-cause death	57 (19,0)	61 (27,1)	0,70 (0,49-1,02)	0,060
HF hospitalization or all cause death	34 (11,4)	46 (20,4)	0,56 (0,36-0,88)	0,013
All-cause hospitalization or all-cause death	81 (27,0)	75 (33,3)	0,81 (0,59-1,12)	0,199
HF Hospitalization	19 (6,3)	34 (15,1)	0,42 (0,24-0,74)	0,003
CV hospitalization	43 (14,4)	52 (23,1)	0,61 (0,40-0,91)	0,017
All-cause hospitalization	68 (22,7)	67 (29,8)	0,75 (0,53-1,06)	0,099
CV death	17 (5,7)	17 (7,6)	0,84 (0,43-1,66)	0,620
All-cause death	16 (6,3)	19 (8,4)	0,84 (0,44-1,61)	0,604

Méta-analyse sur les données individuelles de patients IC chroniques traités par Fer carboxymaltose

Safety Reports	FCM (N=504)		Placebo (N=335)	
	N(%) of patients with event	Incidence per 100 patient-years at risk	N(%) of patients with event	Incidence per 100 patient-years at risk
Adverse events	317 (62.5)	105.4	215 (64.2)	95.8
Serious adverse events	86 (17.0)	28.6	79 (23.6)	35.2
Adverse events leading to study drug withdrawal	32 (6.3)	10.6	34 (10.1)	15.1
Study-drug related adverse events	50 (9.9)	16.6	20 (6.0)	8.9
Serious drug-related adverse events	0 (0.0)	0	1 (0.3)	0.4
Study drug related adverse events leading to study-drug withdrawal	7 (1.4)	2.3	3 (0.9)	1.3

Pas de réactions d'hypersensibilité graves signalées pour tous les patients des deux groupes de traitements (FCM et placebo)

Insuffisance cardiaque aiguë : étude AFFIRM-AHF



Recommandations ESC 2021 pour le traitement de la carence martiale dans l'IC

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that all patients with HF be periodically screened for anaemia and iron deficiency with a full blood count, serum ferritin concentration, and TSAT.	I	C
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF <45% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QOL. ^{720,722,724}	IIa	A
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to reduce the risk of HF hospitalization. ⁵¹²	IIa	B

© ESC 2021

Administration de fer par voie intraveineuse dans l'insuffisance cardiaque

Fer carboxymaltose



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 post-opératoire et les maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin. »

Modalités d'administration du fer carboxymaltose

- La dose cumulée de fer nécessaire pour restaurer les réserves est déterminée à partir du poids et du taux d'hémoglobine
- Perfusion IV lente
- 500 à 1000 mg par perfusion dans NaCl 0.9% (250 mL)
- 1 perfusion par semaine
- Chez les patients dont le poids est < 35 kg, ne pas dépasser la dose hebdomadaire de 500 mg

Poids (Kg) \ Hb (g/dl)	35 – 50 (kg)	> 50 et < 70 (kg)	≥ 70 (kg)
< 10 g/dl	. 1500 g . Soit 500 mg à S1, S2 et S3	. 1500 g . Soit 1g S1 puis 500 mg à S2	. 2000 g . Soit 1g à S1 et S2
≥ 10 g/dl	. 1000 mg . Soit 500 mg à S1 et S2	. 1000 mg . Soit 1g à S1	. 1500 mg . Soit 1g S1 et 500 mg à S2

- Perfusion en milieu hospitalier (HDJ : 28z17z)

Messages à retenir

- Les recommandations ESC 2021 insistent sur l'importance du **diagnostic** de la carence martiale et de l'anémie au cours de l'IC à rechercher systématiquement et périodiquement (I, C)
- La carence martiale est **fréquente** chez les IC, aiguë ou chronique, qu'il existe ou non une anémie
- La carence en fer chez les patients IC a un **impact négatif** sur la capacité d'exercice, les taux de mortalité, de morbidité et d'hospitalisation, indépendamment de l'existence d'une anémie
- Rechercher une étiologie à la carence martiale et/ou à l'anémie notamment une hémorragie avant de la rattacher à l'IC
- **Le fer carboxymaltose IV** est le traitement de première intention des patients avec IC/FCr aiguë ou chronique présentant une carence martiale avec ou sans anémie
- **Contrôler** ferritine, CST, Hb tous les ans ou tous les 6 mois si traitements spécifiques
- Des études de morbi-mortalité sont en cours pour confirmer le bénéfice du fer carboxymaltose