

# POURQUOI ET COMMENT TRAITER LA CARENCE MARTIALE DU PATIENT INSUFFISANT CARDIAQUE ?

TRIDETTI J (1), NGUYEN TRUNG ML (1), ANCION A (1), OURY C (2), MOONEN M (1), LANCELLOTTI P (1, 3)

**RÉSUMÉ :** L'anémie et la carence martiale sont deux comorbidités fréquentes dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF) et sont associées à un moins bon pronostic. Contrairement à la supplémentation martiale per os, l'administration de carboxymaltose ferrique intraveineux (Injectafer®) améliore la qualité de vie, la capacité à l'effort et semble réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Bien que les réactions anaphylactiques soient extrêmement rares, il est recommandé d'administrer l'Injectafer® dans un environnement médical adapté. Ceci entraîne des contraintes d'administration qui peuvent susciter une réticence de la part du médecin et du patient. Cet article a pour objectif d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge de la carence martiale dans l'insuffisance cardiaque, en proposant une solution simple pour le patient et le soignant.

**MOTS-CLÉS :** *Insuffisance cardiaque - Anémie - Carence martiale - Carboxymaltose ferrique*

## WHY AND HOW TO TREAT IRON DEFICIENCY IN HEART FAILURE ?

**SUMMARY :** Anemia and iron deficiency are two common comorbidities in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and are associated with a poor prognosis. In contrast to iron oral supplementation, administration of intravenous ferric carboxymaltose (Injectafer®) improves quality of life, exercise capacity, and seems to reduce hospitalizations for heart failure. Unfortunately, although anaphylactic reactions are extremely rare, it is recommended to administer Injectafer® in a suitable medical environment. This limitation hinders Injectafer® administration and may cause reluctance from both physician and patient. The aim of this article is to optimize and harmonize management of iron deficiency in heart failure, by proposing a simple solution for the patient and the practitioner.

**KEYWORDS :** *Heart failure - Anemia - Iron deficiency - Ferric carboxymaltose*

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) se définit comme un état au cours duquel le cœur est devenu incapable d'assurer un débit suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'individu et assurer le retour veineux. L'évolution naturelle de l'IC est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes, s'accompagnant d'hospitalisations répétées et d'une altération majeure des capacités fonctionnelles. Ces dernières années, de nombreuses avancées ont été faites dans la compréhension de la physiopathologie de l'IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF), ce qui a conduit à de nouvelles recommandations (1, 2). Malgré cela, le pronostic de l'IC reste sombre, notamment en cas de comorbidités associées importantes (3). L'anémie et la carence martiale sont parmi les comorbidités les plus fréquentes dans l'HFrEF : elles sont associées à un moins bon pronostic. Bien que l'érythropoïétine (EPO) stimule la production de globules rouges et augmente le taux d'hémoglobine en cas d'IC, le traitement par EPO n'améliore pas le devenir des patients IC (4), laissant suggérer que l'anémie

est surtout un marqueur de sévérité d'IC et non un agent causal.

Le rôle de la carence martiale dans l'IC est un sujet d'étude relativement nouveau, lié à un regain d'intérêt porté à l'anémie. Des études récentes indiquent l'existence fréquente, chez plus de 50 % des patients IC, d'une carence martiale, ayant des conséquences négatives sur la fonction myocardique, indépendamment de toute anémie et associée à un moins bon pronostic (5, 6). Actuellement, trois études randomisées, contrôlées, en double aveugle, ont étudié spécifiquement les effets de l'injection de fer intraveineux chez les patients IC présentant une carence martiale avec ou sans anémie (7-9). Ces trois études et deux méta-analyses robustes (10, 11) ont montré une amélioration significative de la capacité à l'effort, de la qualité de vie et une réduction des hospitalisations. L'IC représente une menace socio-économique, et devrait devenir une préoccupation majeure en termes de santé publique. Contrairement à nos pays voisins, les recommandations européennes pour l'IC ne sont que partiellement appliquées en Belgique. Pourtant, en appliquant ces recommandations, 50 % des réadmissions pourraient être évitées, notamment en améliorant le suivi et le trajet de soins des patients IC (12).

Cet article a pour objectif d'exposer la problématique de la gestion de la carence martiale dans l'IC à fraction d'éjection réduite, ainsi que les difficultés rencontrées par le patient et en

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) FRS-FNRS, GIGA Cardiovasculaire, ULiège, Belgique.

(3) GIGA Cardiovasculaire, ULiège, Belgique.

pratique clinique dans notre service de cardiologie du CHU de Liège dédié à l'IC. Enfin, il tente d'apporter différentes solutions logistiques afin d'en améliorer la prise en charge globale.

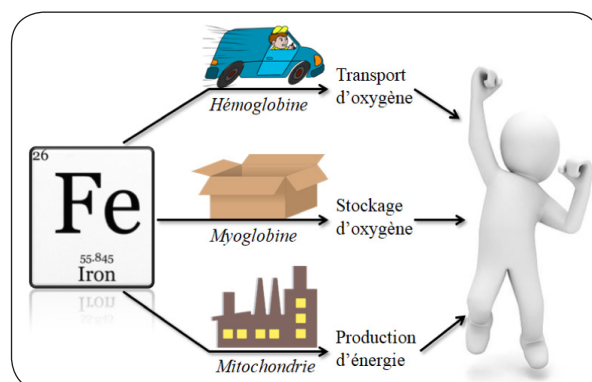
## ANÉMIE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Comparativement à la population générale (< 10 %), la prévalence de l'anémie chez le patient IC est de 20 à 30 %, voire supérieure chez le patient hospitalisé pour IC aiguë (13). L'étiopathogénie est complexe et, le plus souvent, multifactorielle. L'inflammation y joue probablement un rôle central (14). Opasich et coll. ont identifié une cause spécifique d'anémie chez 43 % de 148 patients IC stables. La carence martiale était à l'origine de l'anémie chez seulement 5 % des patients (carence absolue en fer) (15). Chez les 57 % des patients restants, on retrouvait une majoration des cytokines pro-inflammatoires perturbant la production d'EPO et/ou diminuant la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse (carence fonctionnelle ou relative en fer) (15). L'anémie est indépendamment associée à une augmentation de la mortalité et des hospitalisations chez les patients IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF) et réduite (HFrEF) (13, 16, 17). Il est donc raisonnable de considérer qu'une correction de celle-ci puisse améliorer le pronostic. Kao et coll. ont analysé les résultats d'un large registre de 596.456 patients admis pour IC (18). L'anémie était présente chez 27 % de ces patients et 6,4 % d'entre eux ont reçu une transfusion de globules rouges. L'anémie était associée à une majoration de 12 % de la mortalité (risque relatif ajusté) et de 70 % si le patient anémique avait été transfusé (18). Bien que ces résultats n'aient pas encore été confirmés dans une étude prospective randomisée en double aveugle, ce registre met en lumière le possible rôle délétère d'un contrôle strict du taux d'hémoglobine par transfusion sanguine. Dans le même ordre d'idée, l'utilisation d'EPO chez le patient IC anémique a été étudiée dans les années 2000. Bien qu'initialement les résultats de petites études randomisées aient été encourageants (19), une large étude (RED-HF) bien conduite, publiée en 2013, n'a pas confirmé ces résultats (4). Après un suivi de 28 mois, l'EPO (darbépoéine) n'avait pas d'effet sur la mortalité ni sur les hospitalisations pour IC, avec une majoration du risque d'événements thromboemboliques, comparativement au groupe placebo (4). L'anémie semble donc être à considérer, à l'heure actuelle, comme un marqueur de gravité dans l'IC, plutôt que comme un facteur à traiter directement.

## HOMÉOSTASIE DU FER ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Le fer est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il est absorbé par l'intestin et passe ensuite dans le sang. La majorité du fer est incorporé dans l'hémoglobine (60 %), tandis que 10 à 15 % sont retrouvés dans la myoglobine musculaire et les cytochromes (10 %). Le fer circulant, lié à la transferrine, ne représente qu'une faible proportion (1 %). Le foie (1.000 mg) et les macrophages du tissu réticulo-endothélial constituent les principaux sites de stockage du fer. L'hepcidine, une protéine synthétisée par le foie, joue un rôle clé dans le contrôle des réserves et de la disponibilité du fer. Son augmentation, secondaire à l'inflammation chronique de bas grade associée à l'IC et/ou à une diminution de son élimination par les reins chez le patient atteint d'insuffisance rénale, induit une réduction des taux circulants de fer, par diminution à la fois de l'absorption intestinale de fer et de sa libération par les macrophages (20). L'augmentation de l'hepcidine empêche donc le fer d'être libéré dans la circulation sanguine et d'être ainsi disponible pour l'érythropoïèse (20). Ceci correspond à l'un des mécanismes suggérés pour expliquer la carence fonctionnelle en fer dans l'IC. Outre l'utilité bien connue du fer pour la production de l'hémoglobine, transporteur d'oxygène, le fer est également indispensable à la production de la myoglobine, qui stocke l'oxygène dans le muscle et à la chaîne d'oxydation-réduction dans la mitochondrie, à l'origine de la production d'ATP (Figure 1) (21). Par conséquent, le maintien de l'homéostasie du fer est crucial pour les cellules ayant d'importants besoins en oxygène et en énergie, telles que les cellules musculaires myocardiques et squelettiques.

**Figure 1. Importance fonctionnelle du fer chez le patient insuffisant cardiaque.**



**Tableau I. Diagnostic de la carence martiale dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFREF)**

Carence absolue en fer	Carence relative en fer
Ferritine < 100 µg/l	Ferritine 100 - 300 µg/l ET Saturation de la transferrine < 20 %

## DIAGNOSTIC DE LA CARENCE MARTIALE

En l'absence d'inflammation ou de maladie chronique, la ferritine sérique est étroitement corrélée aux réserves organiques en fer. Ainsi, chez l'individu en bonne santé, une ferritine < 30 µg/l et une saturation de la transferrine < 16 % définissent la carence martiale (22). Cependant, un taux de ferritine normal ou élevé n'élimine pas le diagnostic. La ferritine est également un réactif majoré dans les états inflammatoires chroniques comme l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale (23). Si sa valeur prédictive positive est excellente, sa valeur prédictive négative reste mauvaise. Par conséquent, les valeurs de ferritine et de saturation de la transferrine utilisées dans la littérature pour définir la carence martiale dans l'IC diffèrent des seuils habituels puisqu'ils intègrent ce concept d'inflammation chronique. De ce fait, on distingue deux types de carence martiale dans l'IC : absolue, dans laquelle les stocks en fer, reflétés par la ferritinémie, sont réellement bas; et relative ou fonctionnelle, où les stocks sont à la limite inférieure, mais où la disponibilité du fer pour les cellules est compromise (Tableau I). Cette définition provient des premières études sur l'administration de fer dans l'IC (7). Malheureusement, ces valeurs restent arbitraires et n'ont pas été confirmées. La biopsie de moelle osseuse, invasive, reste le gold standard car elle n'est pas influencée par l'inflammation (23). L'élaboration d'un test diagnostique non invasif et de meilleure précision est une zone d'investigation active.

## CONSÉQUENCES DE LA CARENCE MARTIALE

La carence martiale est associée, dans l'IC, à une réduction de la capacité à l'effort et de la qualité de vie, indépendamment de la présence d'une anémie (24, 25). En outre, plusieurs études observationnelles ont montré qu'une carence martiale chez les patients IC, avec ou sans ané-

mie, était significativement associée à un risque supérieur de mortalité (6, 26, 27) et de transplantation cardiaque (26). Dans une cohorte internationale de 1.506 patients souffrant d'IC, seule la carence martiale, et non l'anémie, était un puissant facteur prédictif de mortalité dans plusieurs modèles multi-variés, intégrant la classe NYHA et le NT-ProBNP (6). Ceci souligne la supériorité de la carence martiale par rapport à l'anémie dans la prévision du pronostic. Par conséquent, on peut supposer que les effets néfastes de la carence martiale sont, en grande partie, le résultat des effets non hématopoïétiques du fer sur le métabolisme énergétique et le stockage de l'oxygène dans la cellule musculaire (Figure 1). Ceci a récemment été confirmé par les travaux de Charles-Edwards et coll. (28). La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) du phosphore permet d'étudier, *in vivo*, le métabolisme énergétique musculaire au repos et à l'effort. Dans cette étude, 40 patients souffrant d'IC associée à une carence martiale, ont été randomisés en deux groupes (administration de fer intraveineux *versus* placebo). L'objectif était de tester les effets du fer intraveineux sur le métabolisme énergétique musculaire à l'effort. A la deuxième semaine de traitement, le métabolisme énergétique musculaire était amélioré sous l'effet du fer intraveineux, qu'il existe une anémie ou non, témoignant de l'amélioration de la fonction mitochondriale.

## TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE

La voie orale reste le traitement de première intention, en raison de son faible coût et de son caractère non invasif. Cependant, en raison de l'œdème intestinal et de la majoration des taux d'hepcidine, l'absorption du fer est réduite chez les patients IC (29). De plus, les effets indésirables digestifs sont fréquents, limitant l'adhésion au traitement. De ce fait, un traitement de 16 semaines par fer *per os* corrige modestement la carence martiale (+ 3 % pour la saturation de la transferrine et + 11 µg/l pour la ferritine), sans modification du pic de consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub>max) et du test de marche de 6 min (étude IRON-OUT-HF) (30). En Belgique, trois formes de fer intraveineux existent. Elles diffèrent par le ligand d'hydrate de carbone utilisé, le dextran (Fercayl®), le carboxymaltose (Injectafer®) et le saccharose (Venofer®). Elles présentent des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différents, influençant notamment la dose maximale pouvant être administrée en une seule injection et, de ce

fait, elles ne peuvent être considérées comme équivalentes (31). Les trois études prospectives randomisées en double aveugle les plus importantes ayant évalué le traitement intraveineux de fer chez l'IC ont été réalisées avec le carboxymaltose ferrique (Injectafer®) (FAIR-HF (7), CONFIRM-HF (9) et EFFECT-HF (8)).

Publiée en 2009, l'étude FAIR-HF («Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency») est la première étude de taille conséquente (7). Elle compare le carboxymaltose ferrique intraveineux à un placebo chez 459 patients souffrant d'IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF), stables et traités selon les recommandations actuelles. Après un suivi de 24 semaines, la correction de la carence martiale par l'administration de carboxymaltose ferrique a permis une amélioration des symptômes, de la qualité de vie, et du test de marche de 6 min (7). Ces effets ont été observés non seulement chez les patients anémiques, mais également chez ceux sans anémie (hémoglobine 12-13, 5 g/dl) (32). De façon importante, l'étude FAIR-HF a aussi démontré une sécurité suffisante du carboxymaltose ferrique.

L'étude CONFIRM-HF («Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency»), publiée en 2015, est la deuxième étude majeure sur le sujet. Les critères d'inclusion étaient relativement similaires à ceux de l'étude FAIR-HF, à la différence du recrutement de patients avec un taux d'hémoglobine plus élevé (critère d'inclusion < 15 g/dl, moyenne 12,4 g/dl) et de l'administration d'une dose plus importante de carboxymaltose ferrique (500 ou 1.000 mg d'Injectafer®) (9). Cet essai confirme les résultats de FAIR-HF après une période de suivi plus longue, de 52 semaines, sans davantage d'effets indésirables dans le groupe intervention. En outre, et contrairement à FAIR-HF, le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque était significativement diminué. Par contre, aucune différence significative n'était retrouvée en termes de mortalité.

Enfin, EFFECT-HF («Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart») a évalué l'effet du carboxymaltose ferrique sur la capacité physique (pic de VO<sub>2</sub> max) chez 172 patients souffrant d'IC avec une fraction d'éjection < 45 %, en classe NYHA II-III (8). Après un suivi de 24 semaines, la correction de la carence martiale par l'administration carboxymaltose ferrique a permis d'éviter, de façon significative, une dégradation de la VO<sub>2</sub> max. Ces effets ont également été obser-

vés indépendamment de la présence ou non d'une anémie.

Récemment, une méta-analyse de ces différentes études suggère un effet bénéfique supplémentaire en termes de réduction des critères composites suivants : hospitalisation et mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour décompensation cardiaque et mortalité cardiovasculaire, hospitalisation cardiovasculaire et mortalité de toutes causes (11). Actuellement, plusieurs études randomisées de morbi-mortalité sont en cours et tentent de confirmer ces résultats.

## PROBLÉMATIQUES LOGISTIQUES

L'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) limite actuellement l'utilisation de l'Injectafer® aux patients insuffisants cardiaques présentant à la fois une carence martiale et une anémie par malabsorption de fer, bien qu'une supplémentation intraveineuse chez le patient avec hémoglobine jusque 15 g/dl semble bénéfique (9). Par ailleurs, l'injection du fer intraveineux (Injectafer®) est actuellement incluse dans le forfait médicamenteux du patient, ce qui génère un coût important pour l'institution, limitant sa prescription aux patients les plus malades. Dans les cas moins graves, ou lorsque la carence est dépistée en ambulatoire, peu de solutions existent pour l'administration du fer intraveineux. En effet, bien qu'une réaction anaphylactique soit extrêmement rare, actuellement, l'agence Fédérale des médicaments et de Produits de Santé (AFMPS) recommande d'administrer l'Injectafer® dans un centre hospitalier capable d'évaluer et de prendre en charge rapidement les chocs anaphylactiques. Ceci est à l'origine de contraintes pouvant susciter des réticences de la part du médecin et du patient. Ce n'est pas le fer lui-même qui est responsable de la réaction anaphylactique, mais l'enveloppe d'hydrate de carbone qui enrobe le fer dans la préparation. Si le choc anaphylactique n'était pas rare avec les anciens excipients, il est devenu exceptionnel avec les nouvelles préparations. En pratique, l'Injectafer® est administré en perfusion rapide (30 minutes à 1 heure), après dissolution dans 100 ml de NaCl 0,9 %. La dose totale d'Injectafer® à administrer est calculée sur base du poids et du taux d'hémoglobine (Tableau II). Après chaque injection, le patient doit être surveillé 30 minutes pour s'assurer de la bonne tolérance au traitement. L'injection étant limitée à 1.000 mg par semaine, une grande partie des patients nécessitent deux injections pour être complètement supplémentés. Cette seconde

**Tableau II. Dose optimale d'Injectafer® en fonction du sexe, du poids et du taux d'hémoglobine, adaptée aux conditions de remboursement de l'INAMI.**

Taux d'hémoglobine	< 70 kg	> 70 kg
< 10 g/dl	1.500 mg	2.000 mg
Chez l'homme : 10 à 13 g/dl Chez la femme : 10 à 12 g/dl	1.000 mg	1.500 mg

**Tableau III. Contre-indications absolues et relatives à l'administration de fer intraveineux.**

Hypersensibilité sévère connue aux préparations parentérales de fer. Risque majoré si terrain atopique (allergie, asthme, eczéma) ou troubles dysimmunitaires (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde)
Infection aiguë (et chronique)
Hémochromatose ou troubles du métabolisme du fer
Premier trimestre de la grossesse
Insuffisance hépatique sévère : à programmer en concertation avec le gastroentérologue.
Insuffisance rénale sévère : à programmer en concertation avec le néphrologue.

injection, souvent oubliée, est nécessaire étant donné que le patient gardant un déficit résiduel aura un bénéfice moindre en termes d'amélioration fonctionnelle que le patient complètement supplémenté (33).

## MODALITÉS HOSPITALIÈRES PRATIQUES

Depuis maintenant quelques années, le service de Cardiologie offre la possibilité d'organiser une hospitalisation de jour (HDJ) pour la surveillance et l'administration de l'Injectafer® en l'absence de contre-indications (Tableau III). L'hospitalisation de jour est intégralement remboursée par la Mutuelle, et si la prescription répond aux critères de remboursement de l'INAMI (cf. ci-dessus), l'Injectafer® est facturé 24,20 euros au patient (16 euros, si celui-ci est assuré préférentiel). En 2018, d'après les chiffres de la pharmacie du CHU de Liège, entre 500 et 550 flacons de 500 mg d'Injectafer® ont été utilisés par le service de Cardiologie. Cette consommation semble très faible quand on connaît la problématique de la carence martiale dans l'IC et le nombre croissant de patients. De ce fait, il nous semble nécessaire de mettre en place un système harmonisant la prise en charge de l'IC et la carence martiale au CHU de Liège.

Dans le cas de figure où le patient est hospitalisé, nous effectuons un dépistage de la carence martiale (Tableau I) et de l'anémie (hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme) lors de chaque hospitalisation pour décompensation cardiaque. Une fois le diagnostic d'anémie ferriprive établi et après la recherche des causes de cette dernière qui doivent être traitées en conséquence, nous calculons la dose nécessaire pour assurer une supplémentation optimale (Tableau II). Chez certains patients, une dose supérieure à 1 gramme est nécessaire pour corriger complètement la carence martiale (Tableau II). A titre d'exemple, un patient de 60 kg avec une carence martiale et une hémoglobine à 9 g/dl recevra 500 mg d'Injectafer® durant son hospitalisation et 1.000 mg à deux semaines de sa sortie d'hospitalisation, en consultation de post-hospitalisation systématique. En outre, cette consultation précoce a également pour objectif de s'assurer de la bonne adéquation thérapeutique (observance thérapeutique et tolérance du nouveau traitement médicamenteux), de détecter les patients à risque de réhospitalisation nécessitant un suivi rapproché et d'assurer la titration progressive du traitement. L'intérêt est donc multiple pour le patient.

A terme, nous avons pour objectif de réorganiser l'unité d'IC et de pouvoir offrir, durant cette courte hospitalisation de jour, un programme éducatif au patient. Malheureusement, nous sommes actuellement limités par un manque de moyens, les prestations de l'infirmière de l'IC n'étant pas remboursées en Belgique et complètement à charge de l'hôpital. Dans tous les modèles rapportés, l'élément fondamental à la base de la réussite du projet demeure l'éducation thérapeutique. Sa nécessité vient du fait que les patients atteints de la maladie sont de plus en plus nombreux, ce qui rend leur prise en charge individuelle plus difficile et impose de concevoir des programmes éducatifs de manière pluridisciplinaire et d'en répartir les champs d'intervention entre les différents acteurs pour une meilleure prise en charge globale.

Dans le cas de figure où le patient est ambulatoire, nous lui proposons la réalisation d'un dépistage systématique au moins deux fois par an. Ceci nécessite une collaboration étroite entre le médecin traitant et le cardiologue du patient. Dans la mesure du possible, la première injection d'Injectafer® est administrée directement après la consultation de cardiologie et la seconde, une à deux semaines plus tard, si elle s'avère nécessaire.

## CONCLUSION

L'IC est une maladie dont la prévalence est en constante augmentation et est de plus en plus fréquente au sein de notre institution. Elle est grevée d'une morbi-mortalité importante. L'efficacité de la correction de la carence martiale par l'administration de carboxymaltose ferrique (Injectafer®) a clairement été démontrée.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ponikowski P, Poland C, Voors AA, et al.– 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul;**37**(27):2129-2200.
- Ancion A, D'orio V, Lancellotti P.– Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liege*. 2017 Feb;**72**(2):68-73.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.– Update AHAS. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;**37**:67-492.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al.– Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2013 Mar;**368**(13):1210-1219.
- 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 Sep;**35**(36):2468-7246.
- Klip IT, Comin-colet J, Voors AA, et al.– Iron deficiency in chronic heart failure : An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013 Apr;**165**(4):575-582.
- Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al.– Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec;**361**(25):2436-2448.
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Van der Meer P, et al.– Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart. *Circulation*. 2017 Oct;**136**(15):1374-1383.
- 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 Mar;**36**(11):657-668.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al.– Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jul;**18**(7):786-795.
- Anker SD, Kirwan B, 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 Jan;**20**(1):125-133.
- Anderson C, Deepak BV, Amoateng-adjepong Y, et al.– Benefits of comprehensive inpatient education and discharge planning combined with outpatient support in elderly patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2005 Nov-Dec;**11**(6):315-321.
- Tang Y, Katz SD.– The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008 Dec;**13**(4):387-392.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT.– Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan;**133**(1):40-50.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al.– Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov;**26**(21):2232-2237.
- O'Meara E, Clayton T, Mcintegart MB, et al.– Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure results of the candesartan in heart failure : assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2006 Feb;**113**(7):986-994.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al.– Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep;**52**(10):818-827.
- Kao DP, Kreso E, Fonarow GC, Krantz MJ.– Characteristics and outcomes among heart failure patients with anemia and renal insufficiency with and without blood transfusions (public discharge data from California 2000–2006). *Am J Cardiol*. 2011 Jan;**107**(1):69-73.
- Kotecha D, Ngo K, Walters JAE, et al.– Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure : Systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 2011 May;**161**(5):822-831.
- Dev S, Babitt JL.– Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*. 2017 Jun;**21** Suppl 1:S6-S20.
- Hoes MF, Beverborg NG, Kijlstra JD, et al.– Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;**20**(5):910-919.
- Weiss G, Goodnough LT.– Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar;**352**(10):1011-1023.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al.– Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb;**387**(10021):907-916.
- Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, 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 Apr;**73**(2):115-123.
- Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al.– Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure : Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol*. 2014 Jun;**174**(2):268-275.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al.– Iron deficiency : an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010 Aug;**31**(15):1872-1880.
- Yeo TJ, Yeo PSD, Wong RC, et al.– Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure : prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;**16**(10):1125-1132.
- Charles-Edwards G, Amaral N, Sleight A, et al.– Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency : the FER-RIC-HF II randomized mechanistic trial. *Circulation*. 2019 May;**139**(21):2386-2398.
- Ganz T.– Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011 Apr;**117**(17):4425-4433.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al.– Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 May;**317**(19):1958-1966.
- Martin-malo A, Borchard G, Flühmann B, et al.– Differences between intravenous iron products : focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2019 Apr;**6**(2):241-253.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al.– Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia : a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013 Nov;**15**(11):1267-1276.
- Martens P, Minten L, Dupont M, et al.– The importance of dose optimisation in the treatment of iron deficiency in heart failure. *Acta Cardiol*. 2019 Jun;**11**:1-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : plancellotti@chuliege.be