

Bénéfices du fer dans l'insuffisance cardiaque

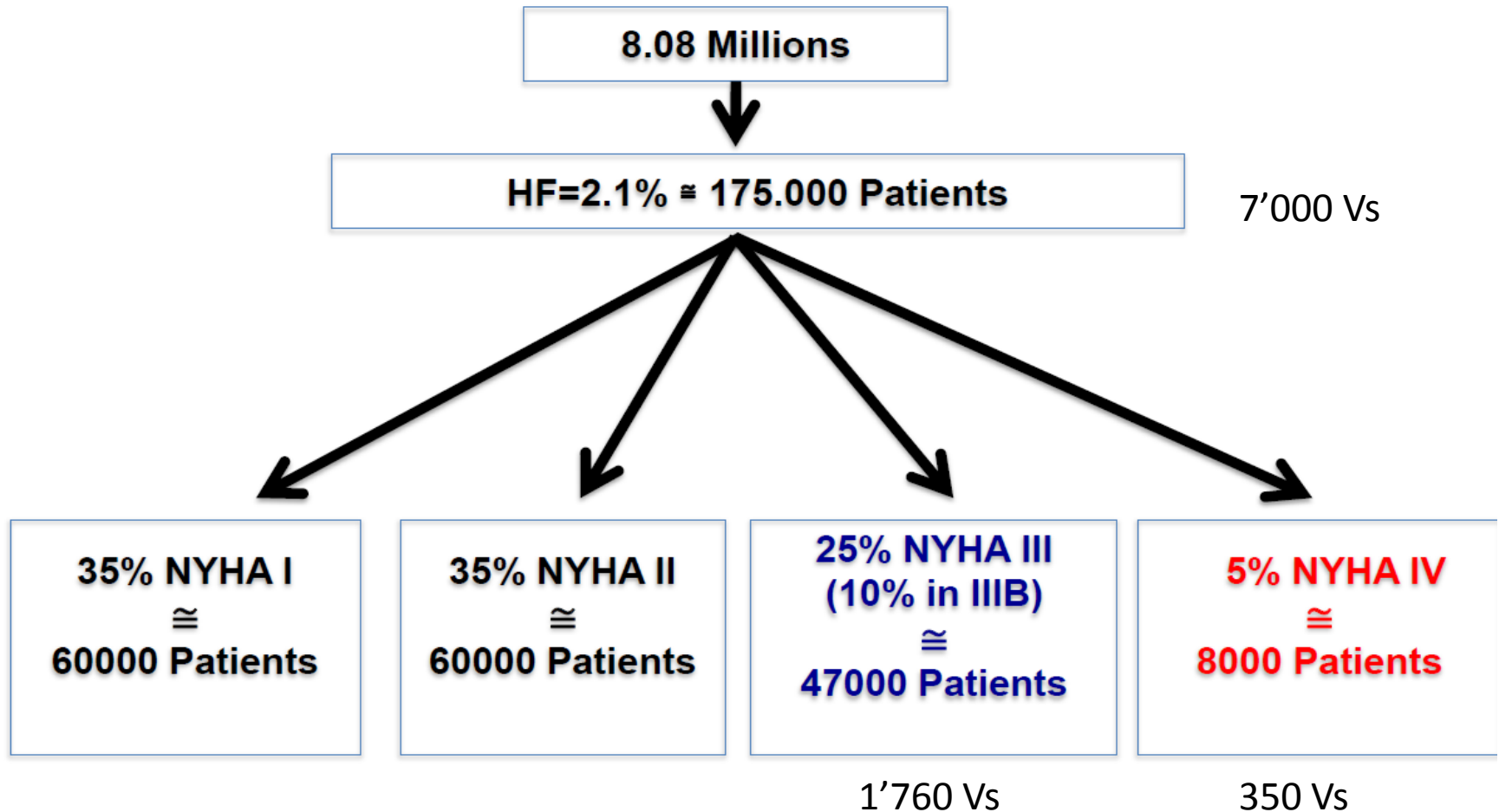
Prof. Pierre-Auguste Petignat



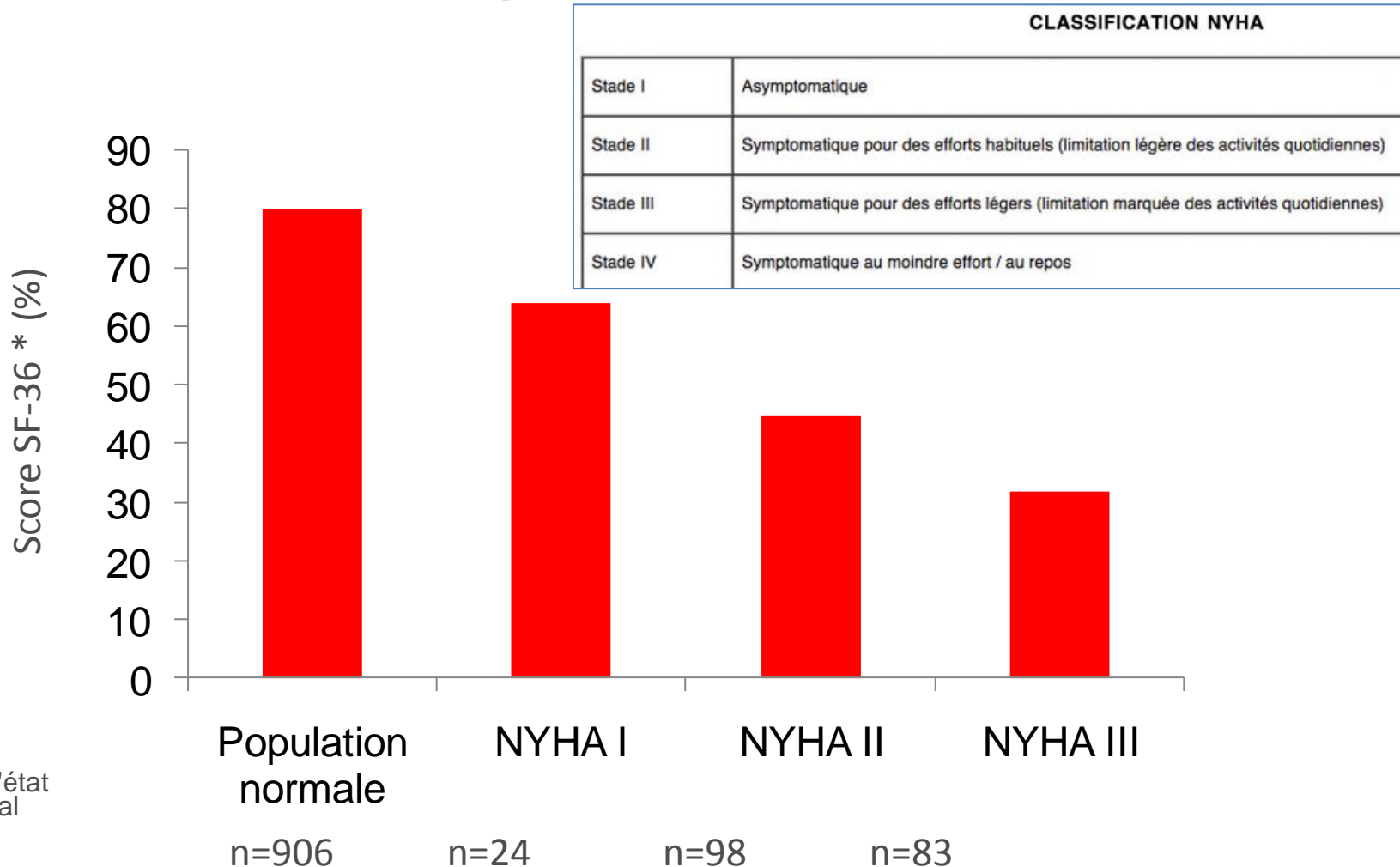
Bénéfices du fer dans l'insuffisance cardiaque

- Epidémiologie anémie et insuffisance card.
- Carence en fer, définition, physiopathologie
- Algorithme diagnostique
- Principales études :
 1. FAIR-HF NEJM 2009
 2. CONFIRM-HF EHJ 2015
 3. Meta-analyse ESC 2015
 4. IRONOUT JAMA 2017
- Guidelines 2017 de cardiologie ACC, AHA
- Traitement déficit en fer

Répartition des patients selon NYHA en Suisse (**Swiss Registry 2002**)

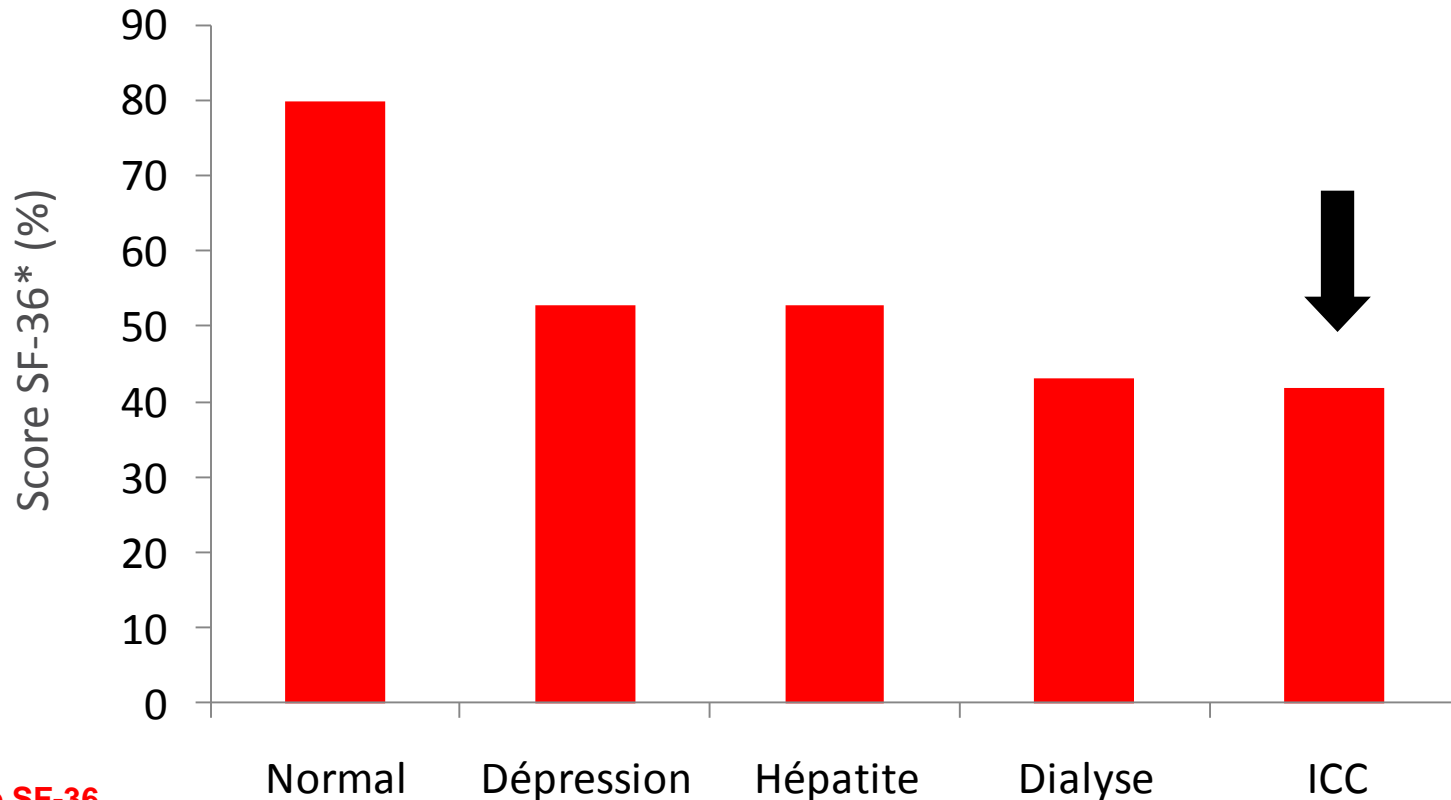


La QdV baisse lorsque la classe NYHA augmente^①



① Juenger J et al. Heart 2002; 87: 235–41.

Impact de l'IC sur la QdV par rapport aux autres maladies ^①

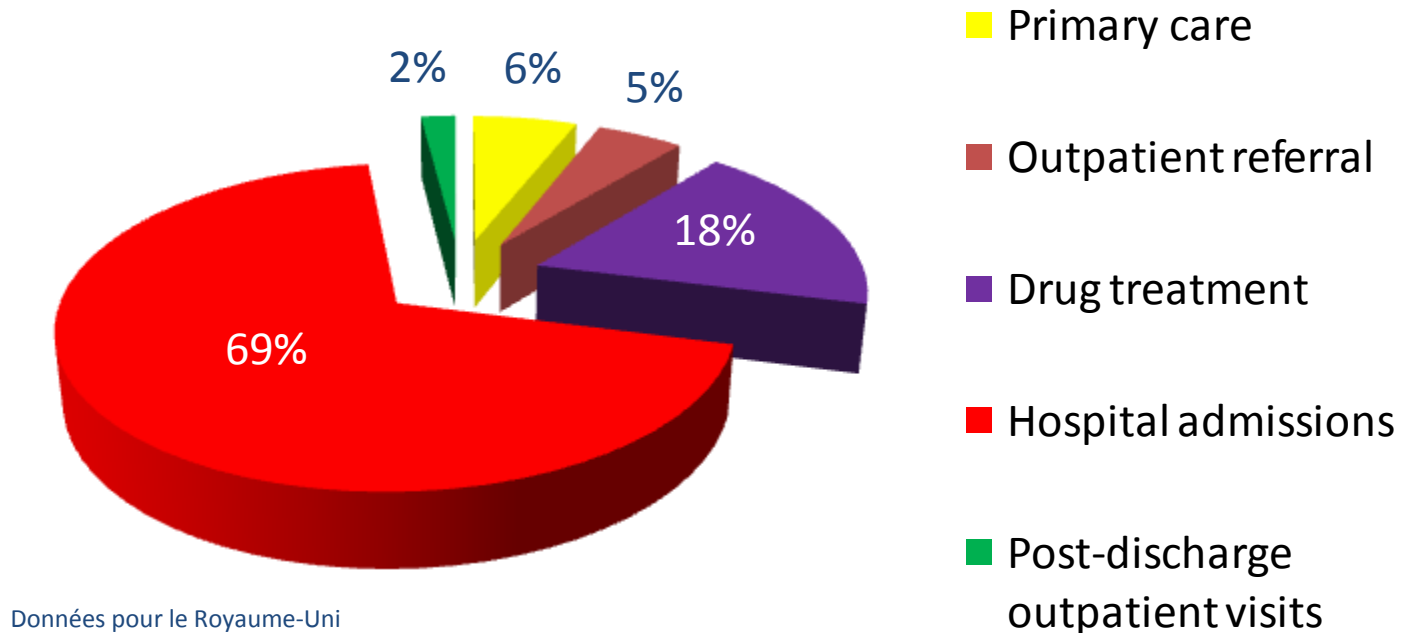


***Score SF-36**
Perception de l'état
de santé général

① Juenger J et al. Heart 2002; 87: 235–41.

Le fardeau de l'insuffisance cardiaque

Dans plusieurs pays européens >2% du budget total de la santé est lié à la prise en charge de l'IC¹ et jusqu'à 70% de ce coût est dû aux hospitalisations^{1,2}:



¹ Dickstein K et al. ESC guidelines 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.

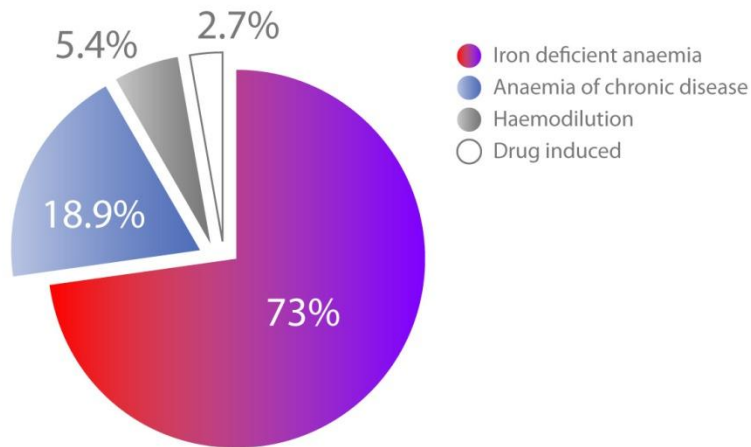
² Stewart S et al. Eur J Heart Fail 2002; 4: 361-71.

Anémie et IC : épidémiologie

25% des patients insuffisants cardiaques hospitalisés (n= 14 612) souffrent d'anémie ($5.0 \leq \text{Hb} \leq 10.7 \text{ g/dl}$)

Kazory A et al. *J Am Coll Cardiol* **2009**

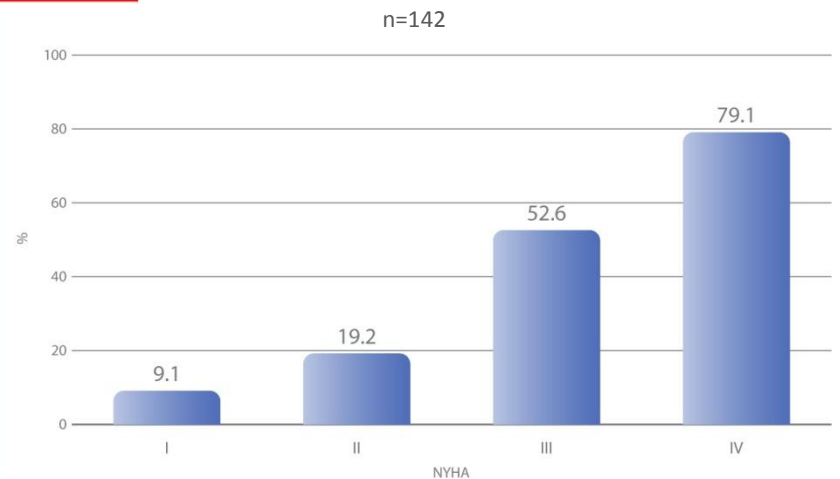
Iron deficiency was the most frequent cause of anaemia in advanced CHF patients (NYHA II-IV)



Nanas JN *J Am Coll Cardiol* **2006**

73% des patients anémiques insuffisants cardiaques en stade avancé sont carencés en fer (diagnostic avec biopsie moelle osseuse)

Hb < 12.0



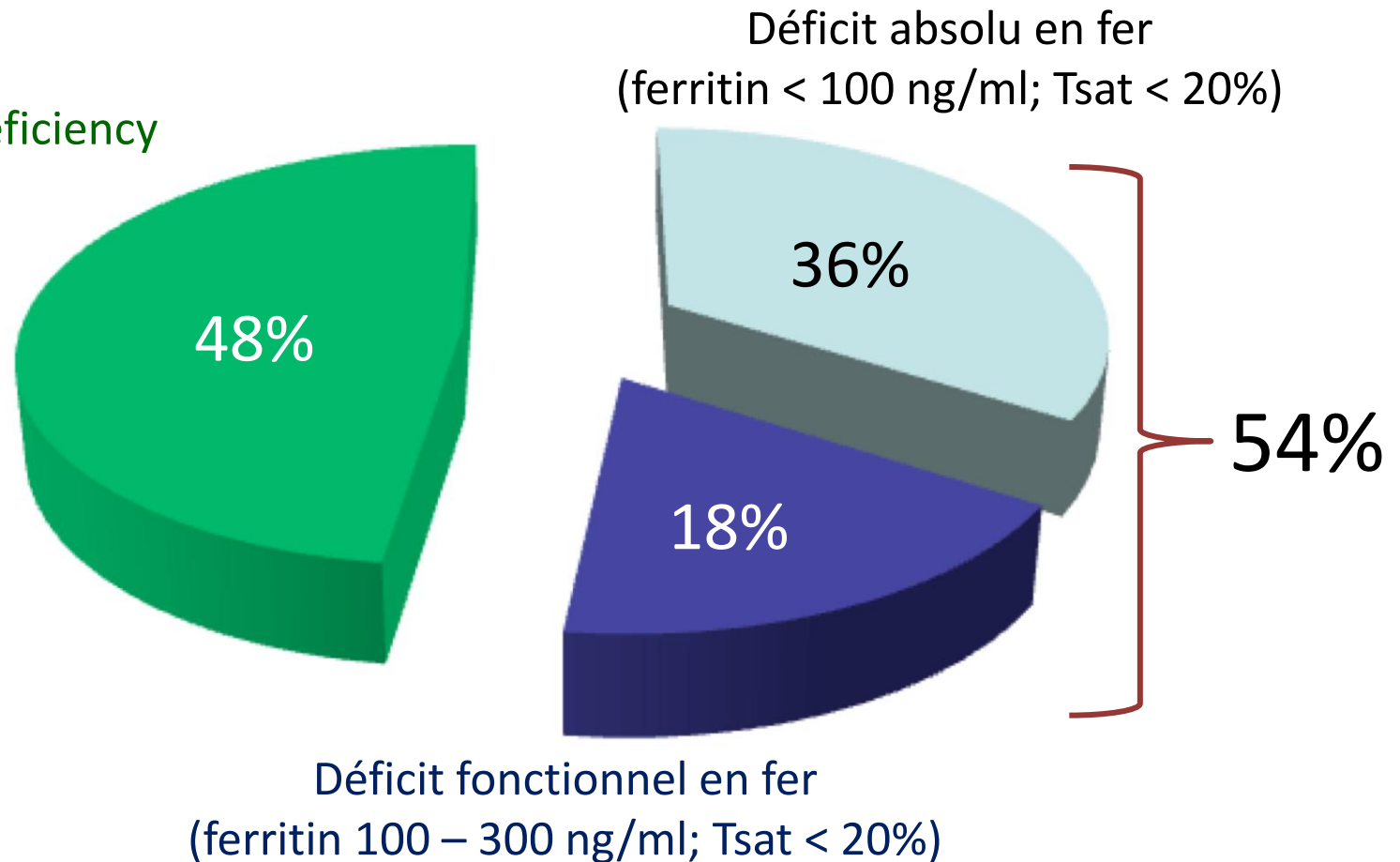
Silverberg DS *J Am Col Cardiol* **2000**

L'anémie devient plus fréquente avec la progression de l'insuffisance cardiaque

Prévalence de la carence en fer dans une cohorte suisse

n = 223

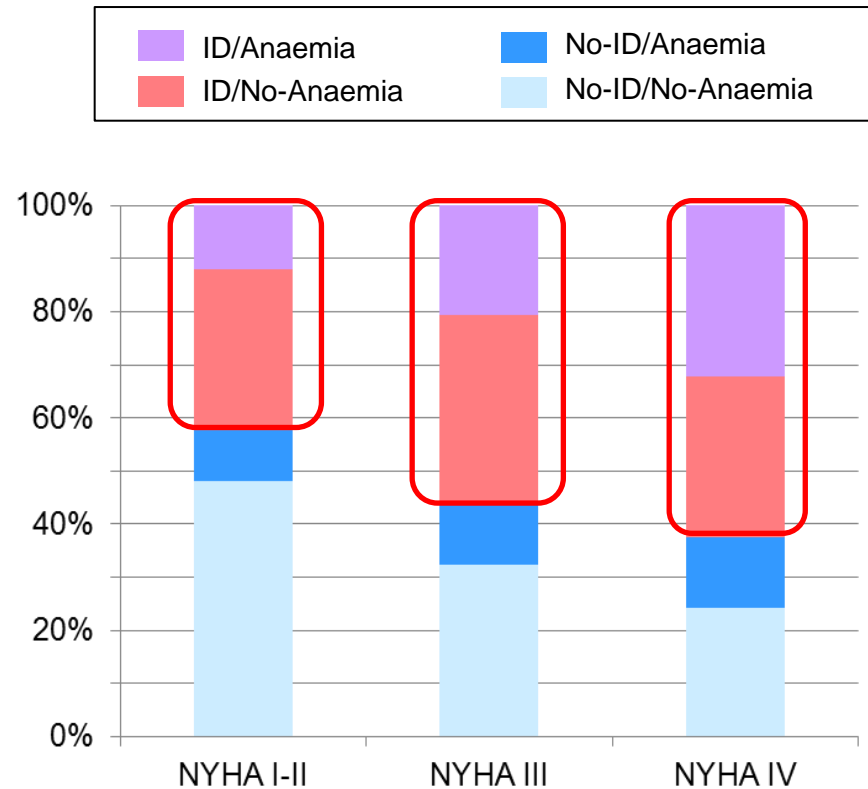
no iron deficiency



Carence en fer et IC

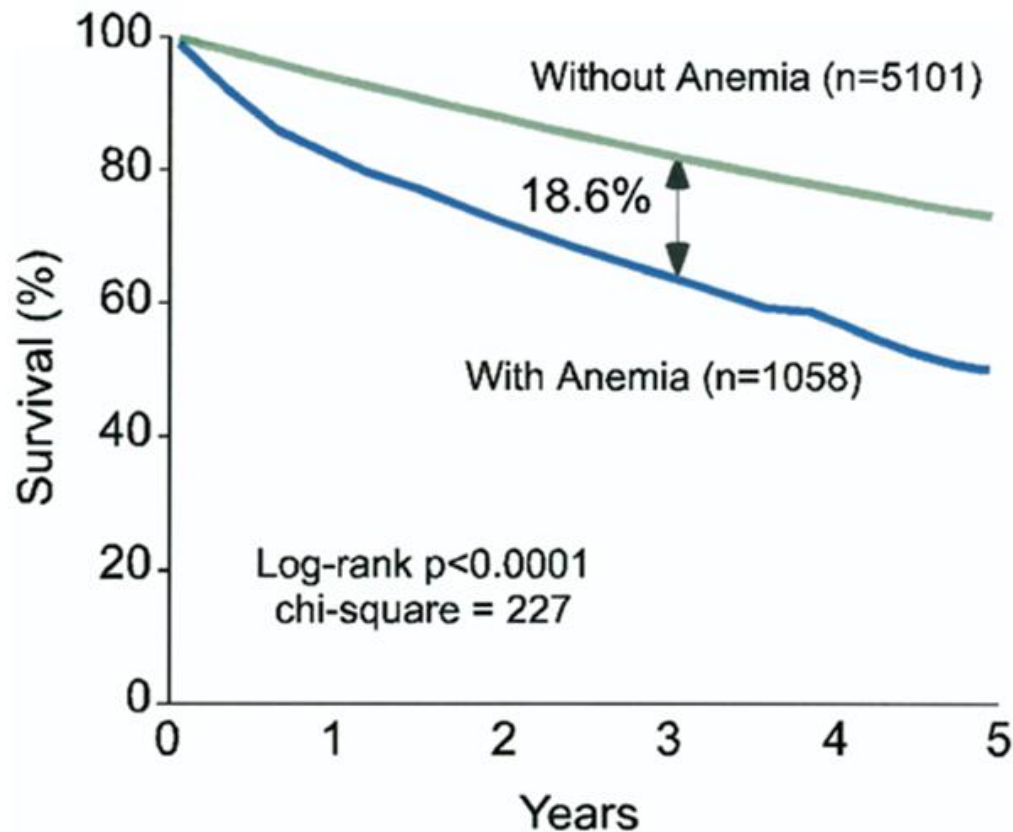
Iron deficiency definition used:

- Serum ferritin <100 µg/L or
- Serum ferritin 100-299 µg/L with TSAT <20%

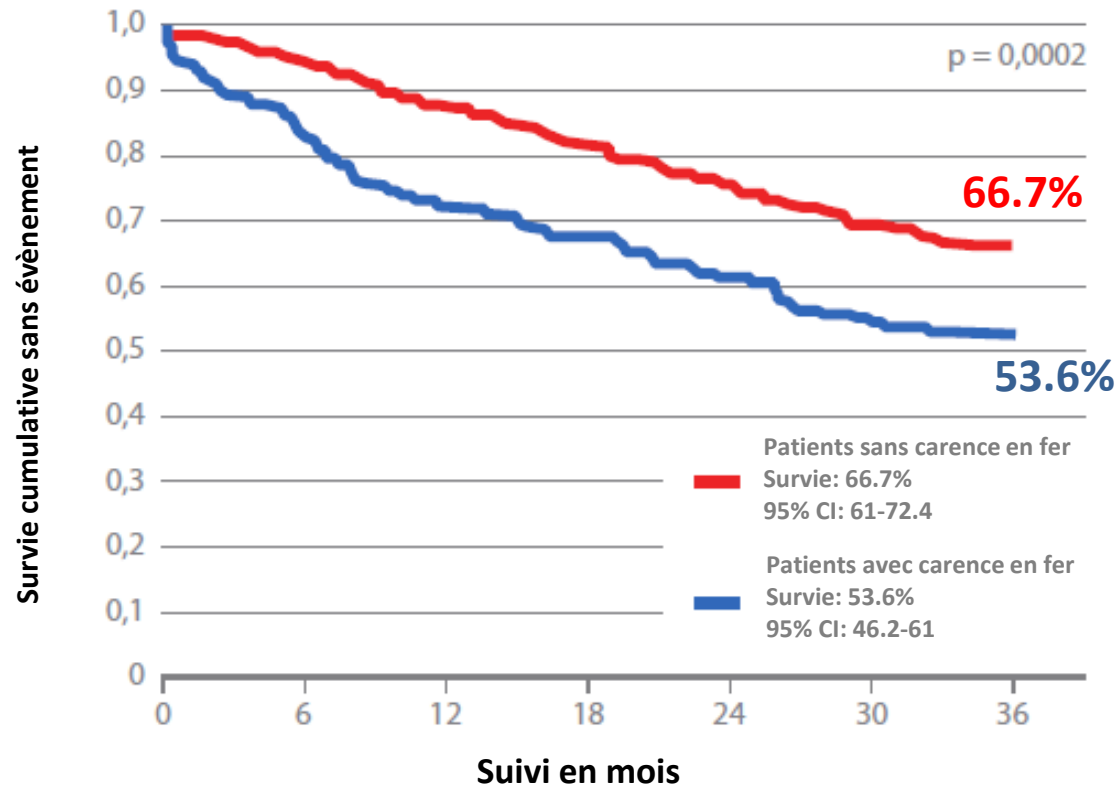


Anémie et IC : mortalité

L'anémie augmente la mortalité chez les patients avec IC

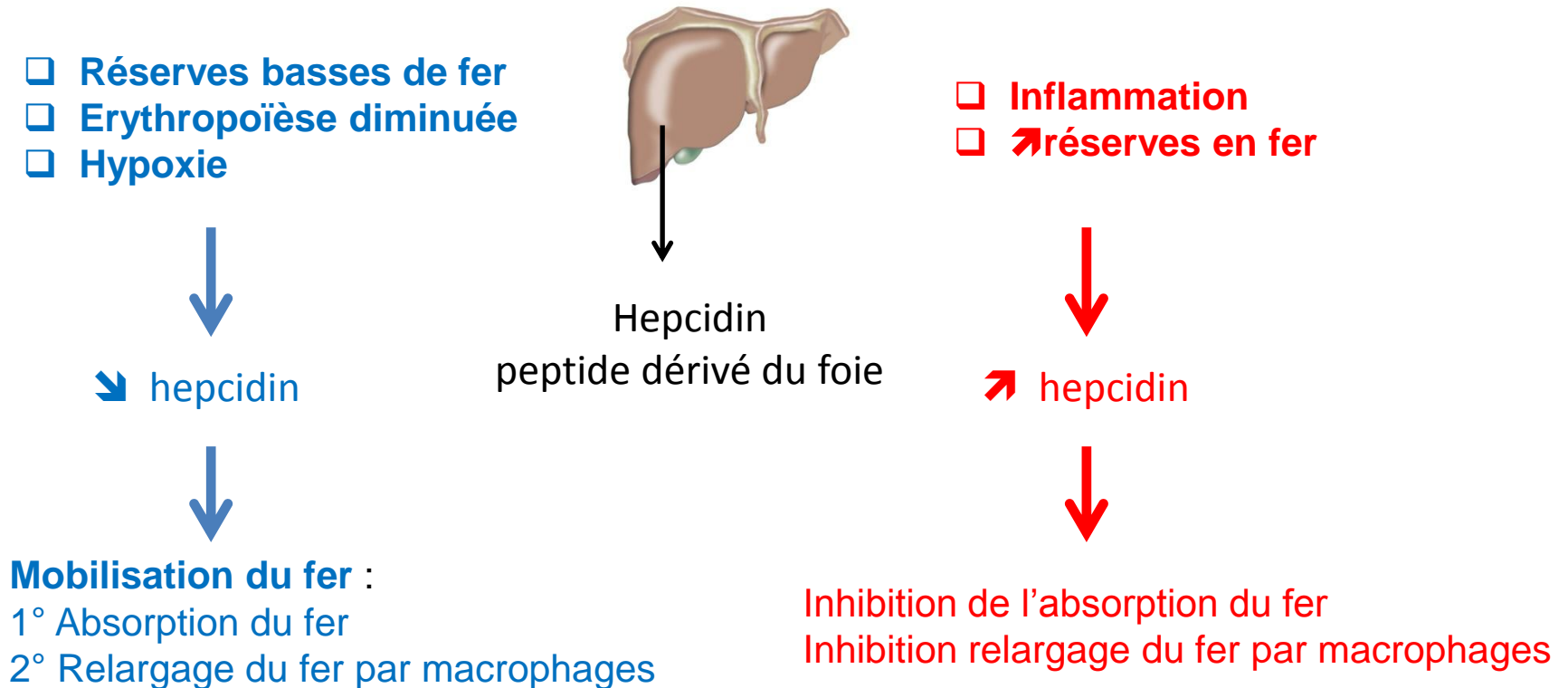


Carence en fer : mortalité

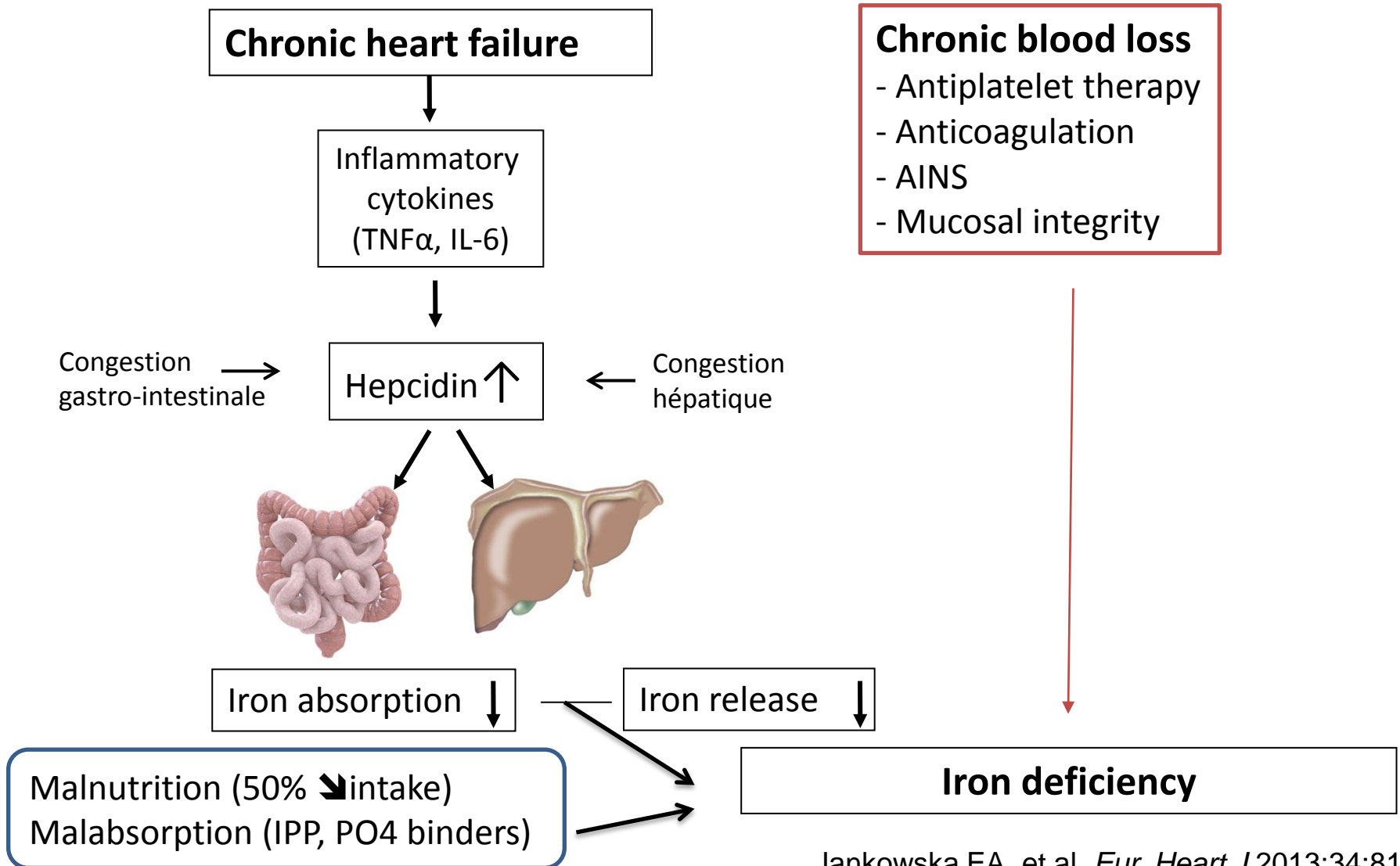


Groupe de risque							
avec carence en fer	347	331	306	240	203	159	101
sans carence en fer	199	167	145	117	99	74	56

Homéostasie du fer systémique



Physiopathologie du déficit en fer dans l'IC



Définition de la carence en fer

Insuffisance cardiaque chronique

Carence en fer absolue:

Ferritine < 100 ug/L (homme et femme)

Carence en fer fonctionnelle:

Ferritine < 300 ug/L + TSAT < 20% (homme et femme)

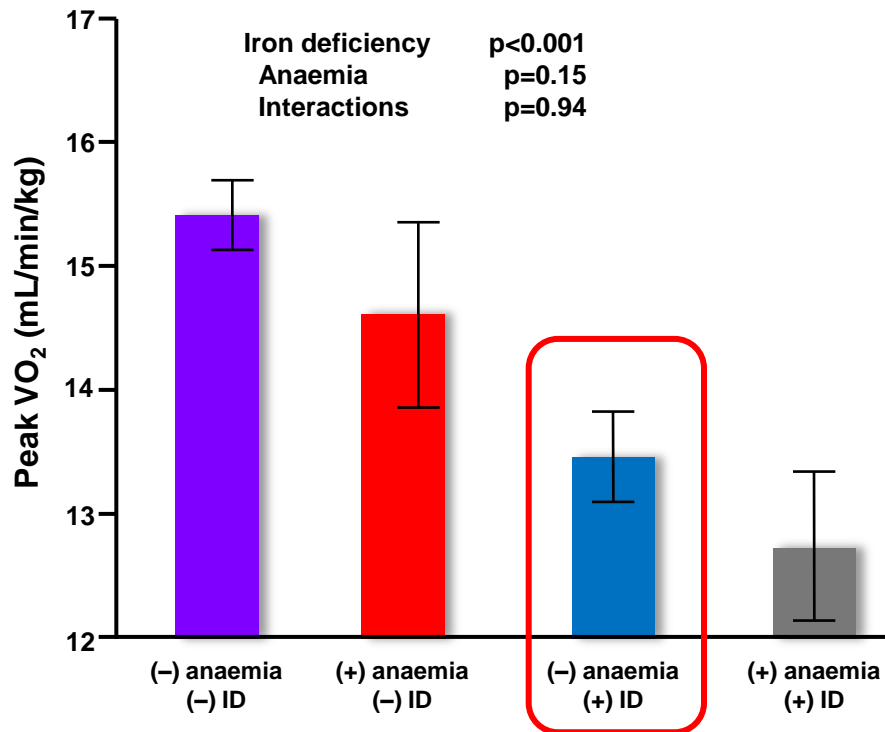
Adapted from Anker S.

Importance du fer

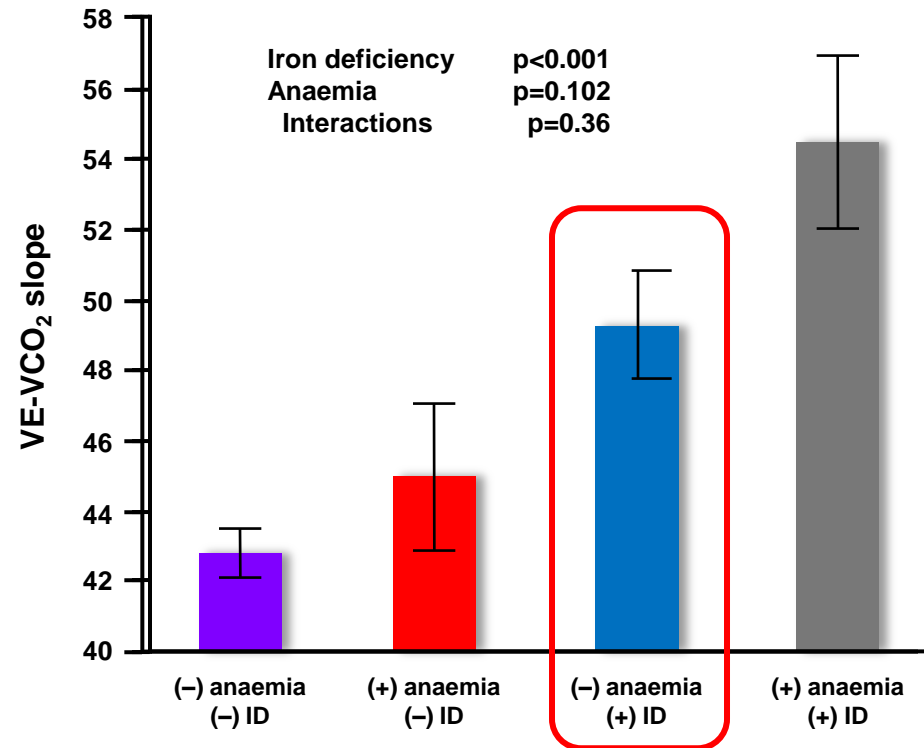
- Rôle clé dans
 - l'absorption d'O₂, le transport et le stockage d'O₂
 - métabolisme oxydatif du muscle squelettique
- Absence = diminution des performances aérobiques :
 - Fatigue,
 - Intolérance à l'effort

La carence en fer est associée à une réduction de la capacité physique

Peak oxygen consumption



Ventilatory response to exercise



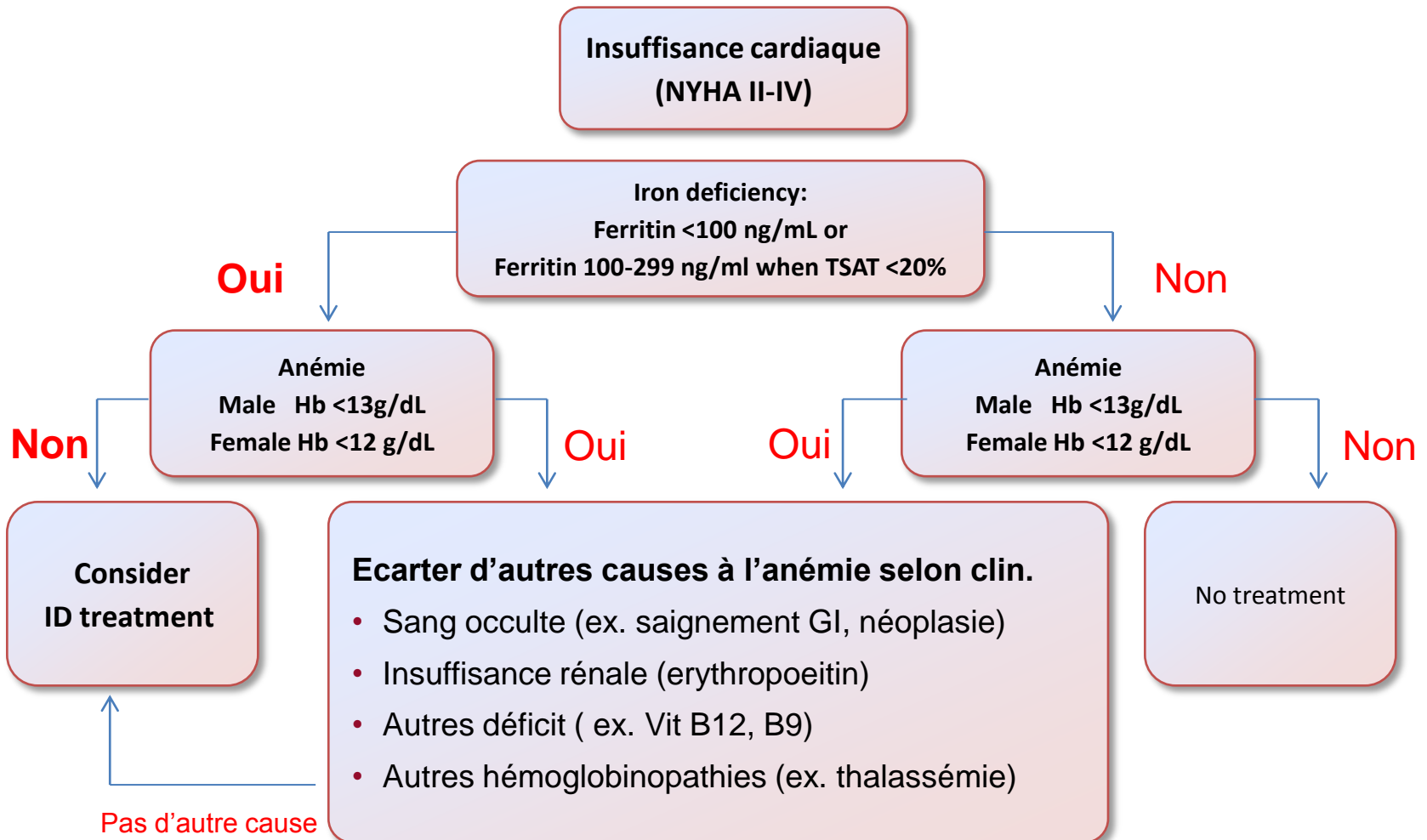
Carence en fer définie : ferritine <100µg/L, ou ferritine 100–300µg/L et TSAT <20%
Anémie définie : hémoglobine <120 g/L chez la femme et <130 g/L chez l'homme.

Symptômes d'insuffisance cardiaque (IC), carence en fer (CF) et anémie ferriprive (AFP)

Symptômes d'IC	Symptômes de CF ou AFP
Epuisement, fatigue	Epuisement, faiblesse
Essoufflement	Essoufflement
Rétention des liquides	
Palpitations, malaise	Palpitations
Troubles du sommeil	Troubles du sommeil
Problèmes cognitifs	Problèmes cognitifs
	Acouphène
	Evanouissement
	Vertige/étourdissement

Conséquence: la carence en fer ou l'anémie ferriprive **concomitantes** à l'insuffisance cardiaque sont **difficiles à déceler** et peuvent être **sous-estimées**.

Algorithme diagnostique en cas d'IC



McDonagh T, et al. *Eur J Heart Fail* **2015**;17:248-62.

McMurray JJ, et al. *Eur Heart J* **2012**;33:1787-847.

Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

FAIR-HF = **F**erinject® **A**ssessment in patients with **I**ron deficiency and chronic **H**eart **F**ailure

Etude de phase III, multicentrique (75 centres, monde), randomisée, **en double aveugle**, contrôlée par **placebo**.

459 patients avec **IC symptomatique** et carence en fer **avec** anémie ($Hb \leq 120g/L$, $n = 220$) ou **sans** anémie ($Hb > 120g/L$, $n = 221$)

Objectif: vérifier si la correction de la carence en fer avec Ferinject® apporte un **bénéfice** à ces patients

Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Objectifs primaires

Amélioration de la qualité de vie et des symptômes, évaluée par le score PGA (Patient Global Assessment) et par la classe NYHA à la semaine 24

Objectifs secondaires

Amélioration de la capacité d'exercice évaluée par le test de marche de 6 minutes + d'autres paramètres de la QdV

Sécurité et tolérance

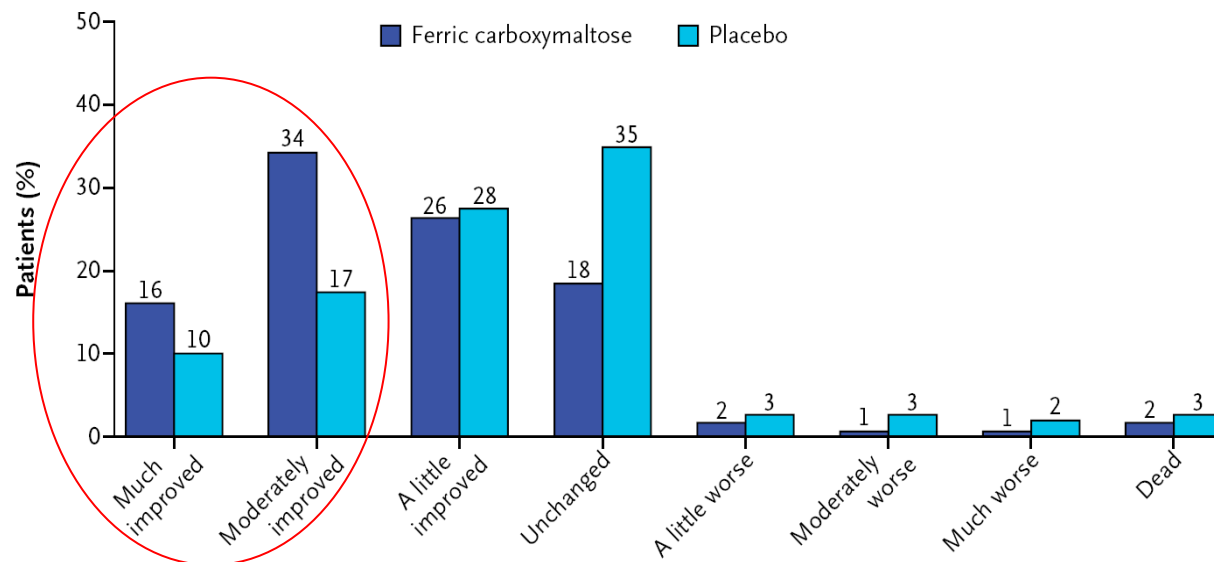
Puisque Ferinject est une solution marron foncé, facile à distinguer de la solution saline du placebo le personnel de l'étude responsable de la **préparation** et l'**administration** du médicament était **au courant** de l'assignation en aveugle du groupe et par conséquent **n'a participé** à aucune **évaluation** effectuée dans l'**étude**.



Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

50% des patients prenant **carboxymaltose ferrique** ont rapporté une “**amélioration marquée**” ou une “**amélioration modérée**” à la semaine 24 par rapport à **seulement 27%** des patients dans le groupe **placebo**

Self-Reported Patient Global Assessment at Wk 24



Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Changement significatif de la classe NYHA

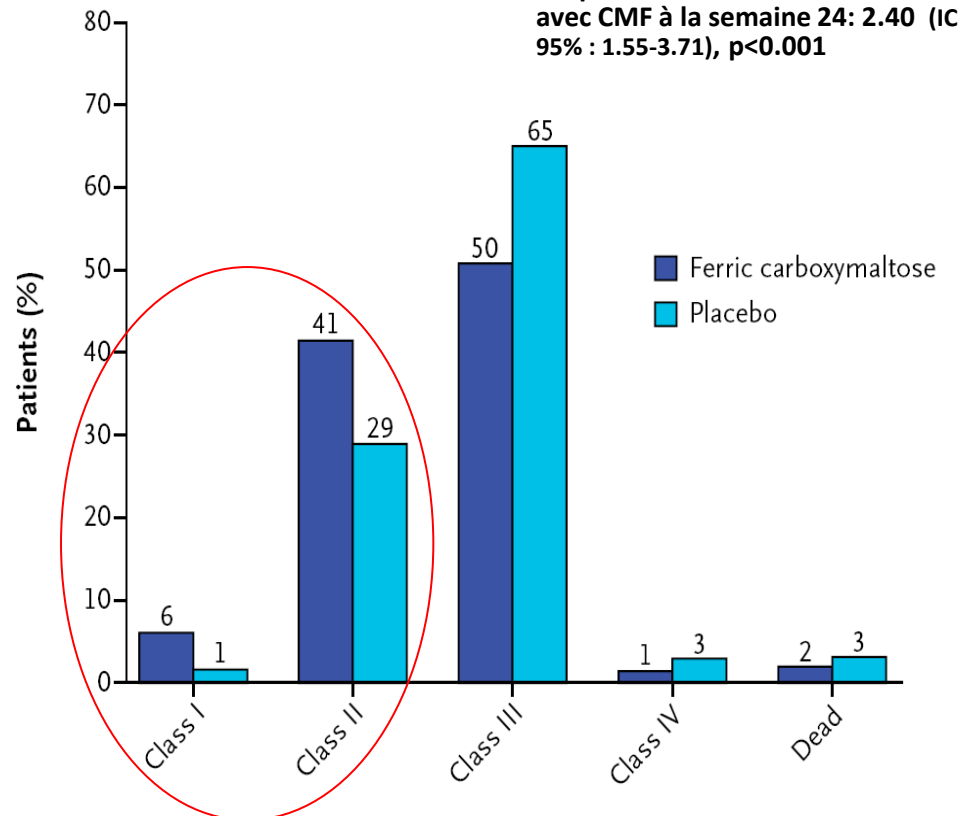
Début de l'étude :

	Ferinject	Placebo:
NYHA I	0%	0%
NYHA II	17%	19%
NYHA III	83%	81%
NYHA IV	0%	0%

Semaine 24:

	Ferinject	Placebo:
NYHA I	6%	1%
NYHA II	41%	29%
NYHA III	50%	65%
NYHA IV	1%	3%
Décès:	2%	3%

Classe fonctionnelle NYHA à la semaine 24



Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Amélioration du test de marche de 6 minutes

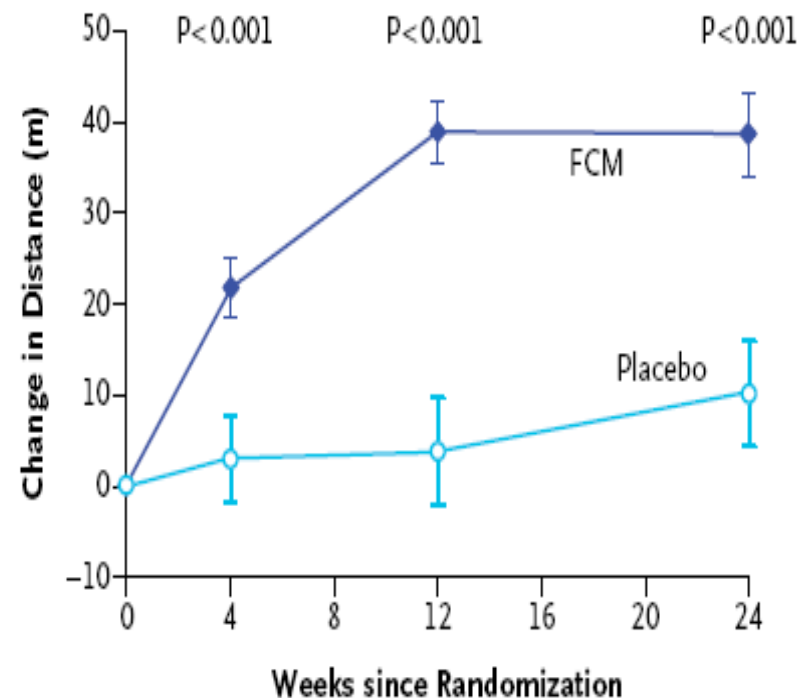
Après 24 semaines:

Les patients recevant **Ferinject®** pouvaient marcher **39 mètres de plus** qu'au début de l'étude dans le **test de marche de 6 minutes**.

par rapport à

seulement environ **9 mètres de plus** dans le groupe **placebo** ($p < 0.001$)

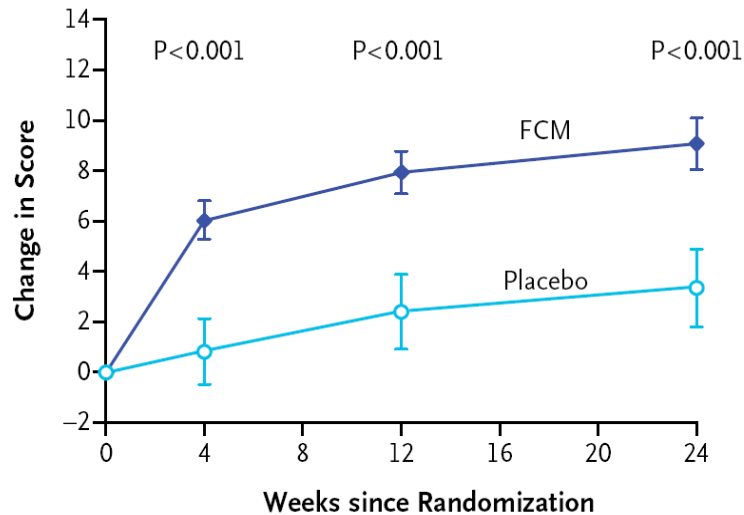
Différence de 30 mètres



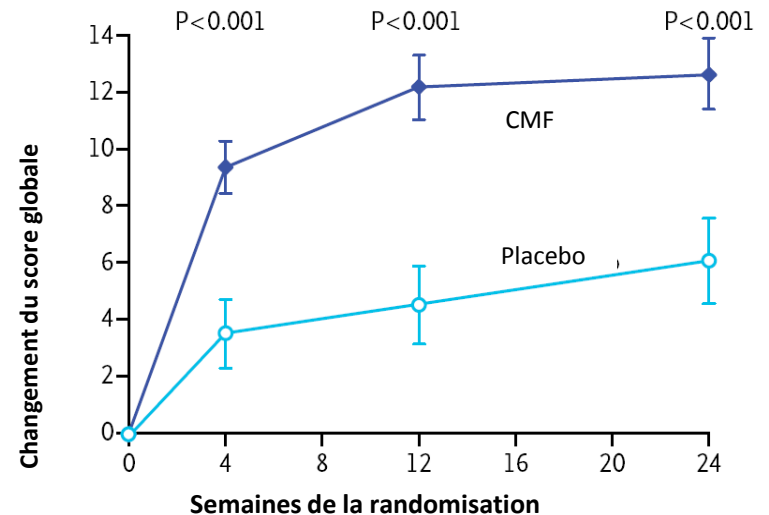
Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Amélioration des évaluations de la qualité de vie par rapport au placebo ($p < 0.001$)

EQ-5D Visual Analog Scale



Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire



CONCLUSIONS

Treatment with intravenous ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency, with or without anemia, improves symptoms, functional capacity, and quality of life; the side-effect profile is acceptable. (ClinicalTrials.gov number, NCT00520780.)

Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency[†]

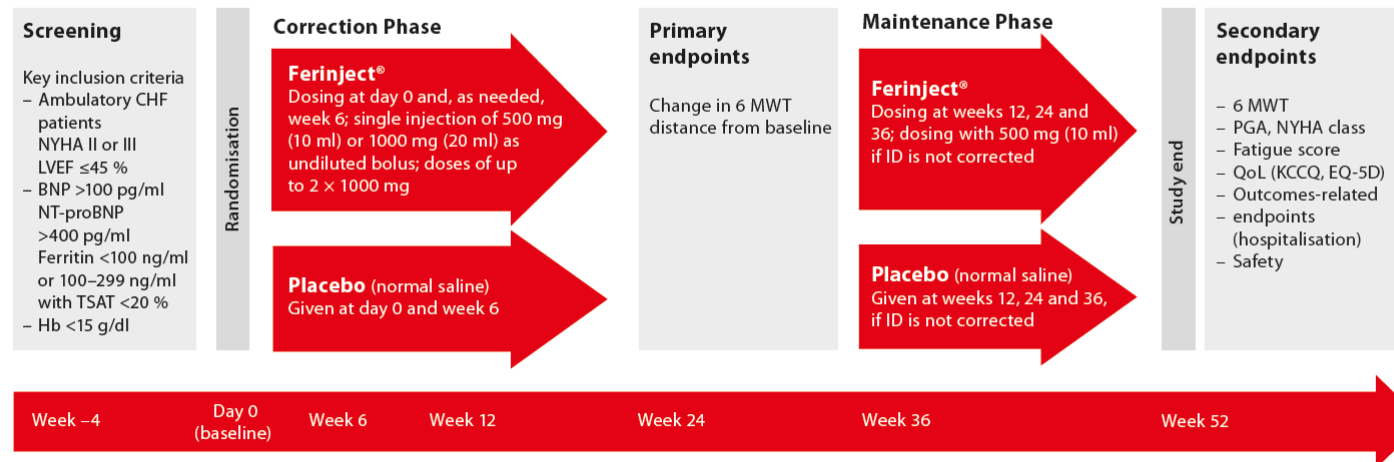
Design

- Multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée par placebo, Phase IV
- 41 centres (Italie, Autriche, Pologne, Portugal, Russie, Suède, Espagne, Royaume-Uni, Ukraine)
- 304 patients symptomatiques avec ICC et une carence en fer

Critères d'inclusion:

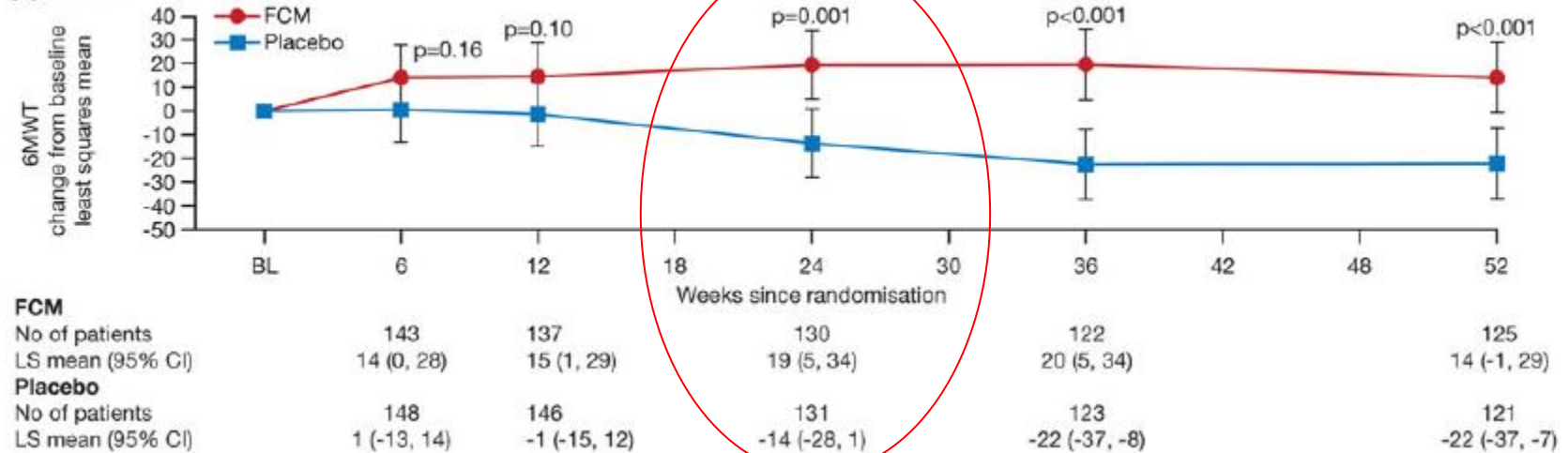
- NYHA Classe II / III; FEVG $\leq 45\%$; Hb < 15 g / dl
- BNP > 100 pg / ml ou NT-proBNP > 400 pg / ml
- Carence en fer défini par ferritine sérique < 100 ng / mL ou de 100 à 300 ng / mL avec TSAT $< 20\%$

CONFIRM-HF study design

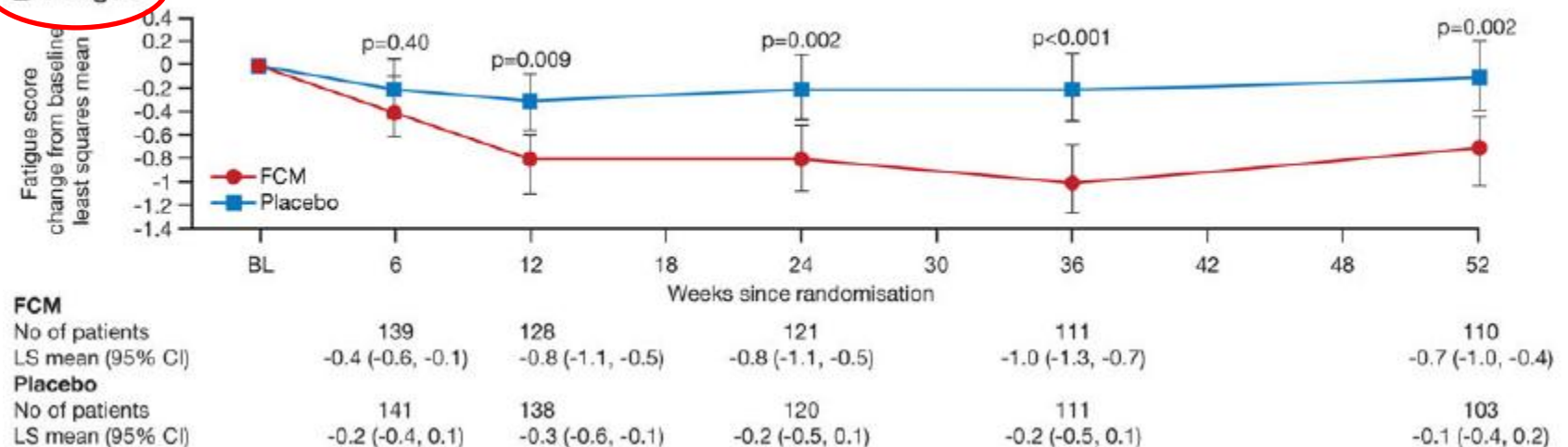


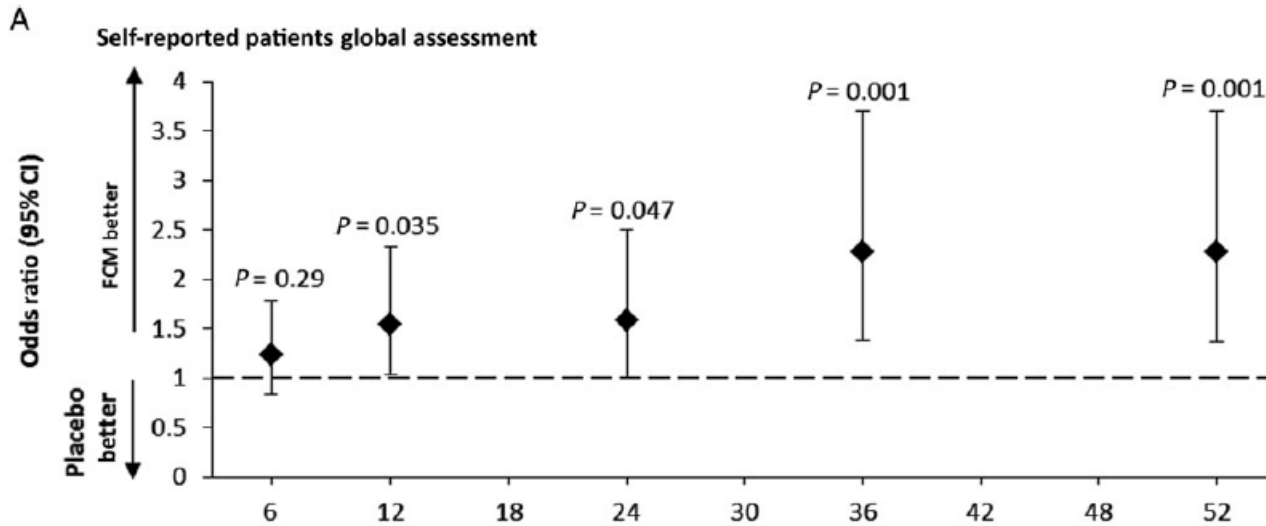
Objectif primaire : montrer une différence dans le test de marche de 6 min.
 Les patients sous Ferinject® passent de 288 à + 19m
 versus 302 à – 14m Différence **33m** à 24sem

A 6MWT



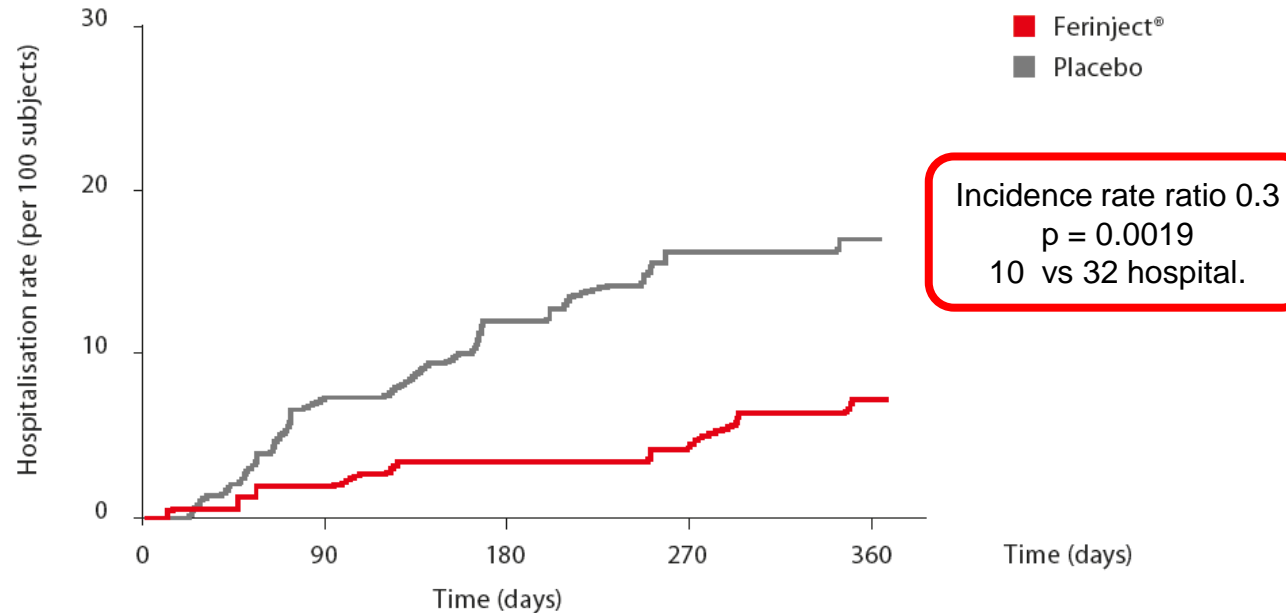
B Fatigue





End-point or event	FCM (N=150)		Placebo (N=151)		Time to first event Hazard ratio 95% CI	P-value
	Total events (n)	Incidence/ (100 patient risk-year)	Total events (n)	Incidence/ (100 patient risk-year)		
Death	12	12 (8.9)	14	14 (9.9)	0.89 (0.41 – 1.93)	0.77
Death for any CV reason	11	11 (8.1)	12	12 (8.5)	0.96 (0.42 – 2.16)	0.91
Hospitalisation	46	32 (26.3)	69	44 (37.0)	0.71 (0.45 – 1.12)	0.14
Hospitalisation for any CV reason	26	21 (16.6)	51	33 (26.3)	0.63 (0.37 – 1.09)	0.097
Hospitalisation due to worsening HF	10	10 (7.6)	32	25 (19.4)	0.39 (0.19 – 0.82)	0.009

Effect of Ferinject® vs. Placebo on hospitalisation rate



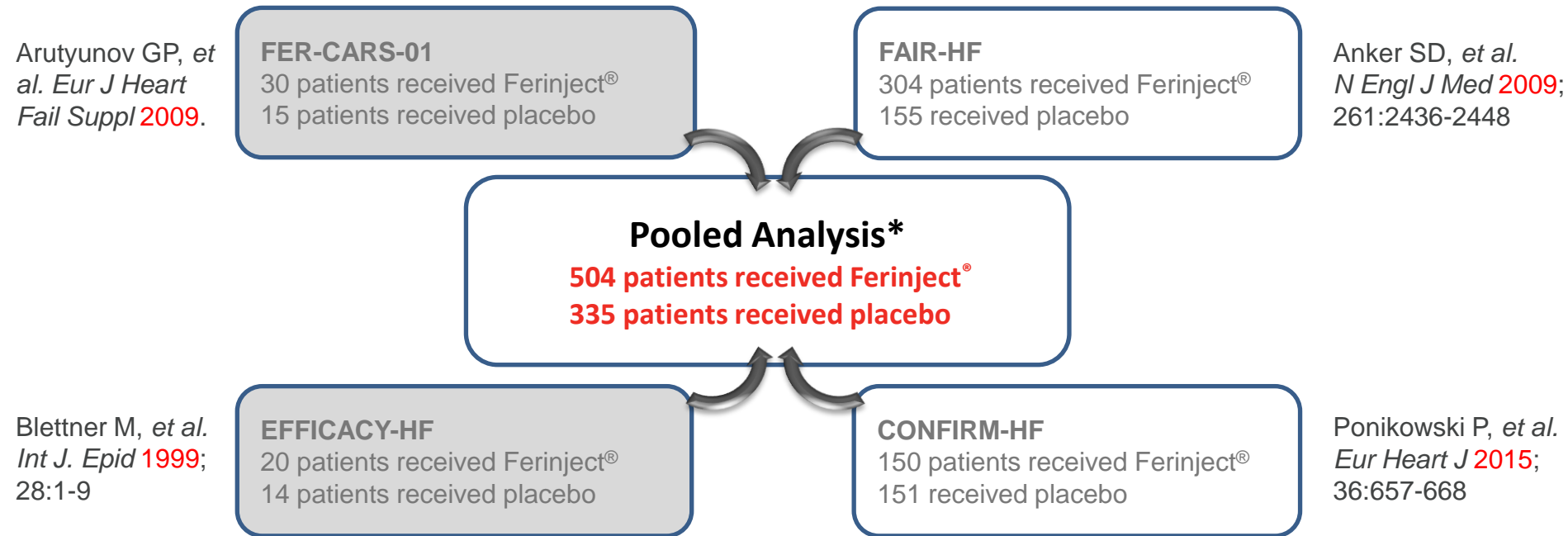
No. of subjects at risk

Ferinject®	150	140	131	126	77
Placebo	151	138	127	117	78

Conclusion

Treatment of symptomatic, iron-deficient HF patients with FCM over a 1-year period resulted in sustainable improvement in functional capacity, symptoms, and QoL and may be associated with risk reduction of hospitalization for worsening HF (ClinicalTrials.gov number NCT01453608).

Meta-analysis of 4 Ferinject[®] in CHF studies



Multicentric, double-blind, randomised, controlled trials

FCM (n=504) vs Placebo (n=335) (vs Venofer (FER-CARS))

Patient (n=839): Ambulatory patients

Symptomatic CHF and ID (Ferritin < 100 µg/L or 100-300 µg/L with TSAT < 20%)

NYHA class II/III

FEVG ≤ 45%

Mean duration of observation 31.3 weeks

Meta-analysis of 4 Ferinject[®] in CHF studies

Primary efficacy outcome

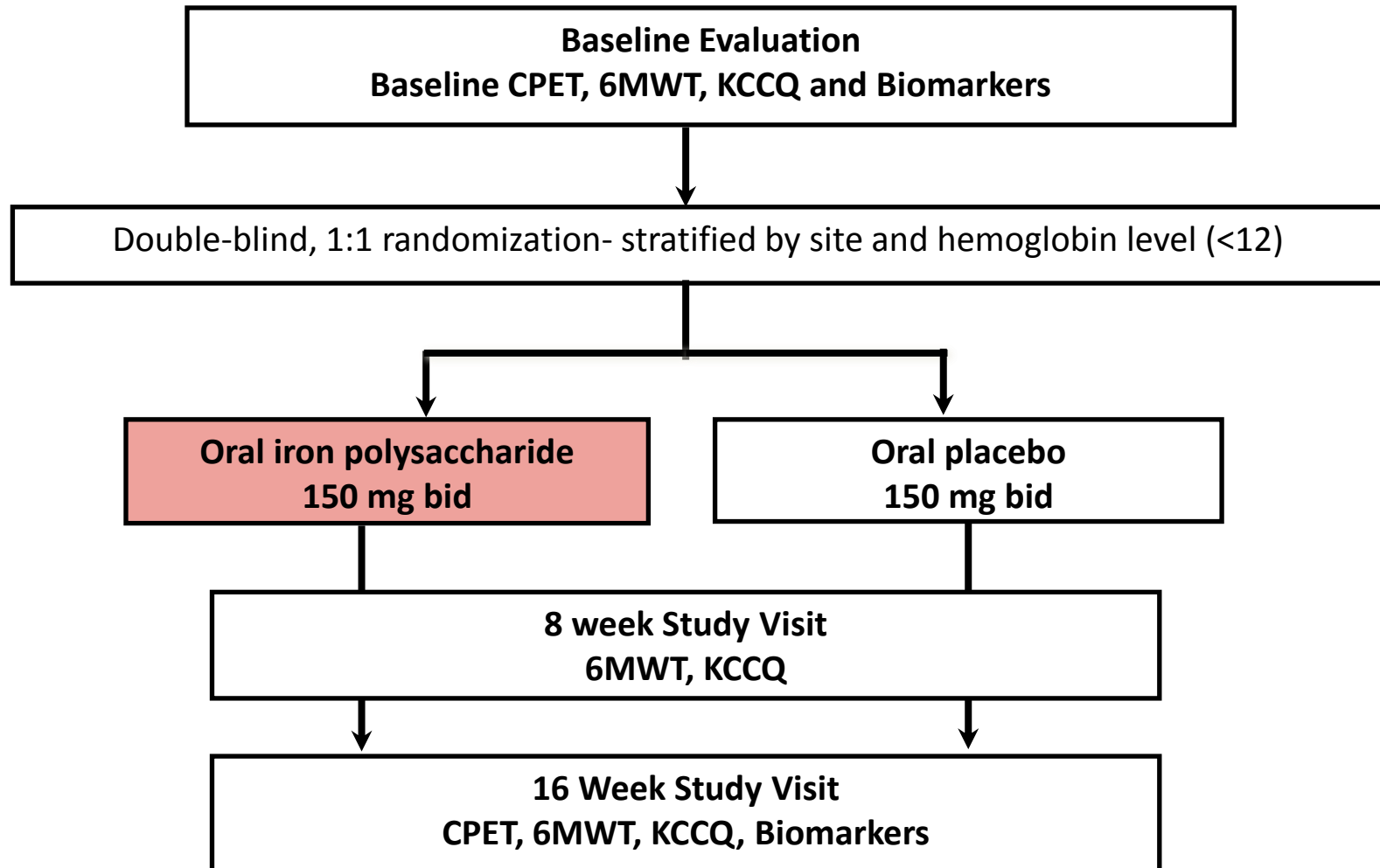
CV hospitalisations and CV death

Recurrent event outcomes	FCM (N=504)	Placebo (N=335)	Rate Ratio (95%CI)	p
CV hospitalization and CV death	69 (23.0)	92 (40.9)	0.59 (0.40-0.88)	0.009

CI=confidence interval; CV=cardiovascular; FCM=ferric carboxymaltose; HF=heart failure

Cette méta-analyse prouve aujourd'hui que le traitement par Ferinject[®] est associé à une **réduction significative de 41% du risque** d'hospitalisation cardiovasculaire récurrente ou de décès cardiovasculaire [ratio (IC 95%): 0,59 (0,40-0,88), p=0,009].

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



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

Objectif primaire : changement de la consommation d'oxygène après 16 semaines

Objectifs 2^{aires} : modifications du test de 6 min., NT-proBNP et qualité de vie

	Median (IQR)				Difference in Change From Baseline (95% CI)	P Value
	Week-16 Values ^a		Change From Baseline to Week 16			
	Oral Iron	Placebo	Oral Iron	Placebo		
Primary End Point						
Peak $\dot{V}O_2$ at 16 wk, mL/min	1218 (892 to 1500)	1187 (902 to 1425)	23 (-84 to 142)	-2 (-110 to 104)	21 (-34 to 76)	.46
Ppeak $\dot{V}O_2$ at 16 wk, mL/kg/min	13.5 (11.7 to 16.3)	13.0 (10.2 to 15.9)	0.20 (-1.1 to 1.6)	0.01 (-1.1 to 0.9)	0.30 (-0.27 to 0.87)	.30
Secondary End Points						
6-Min walk distance at 8 wk, m	380 (322 to 467)	376 (286 to 448)	15 (-17 to 55)	21 (-24 to 56)	-1 (-24 to 23)	.95
6-Min walk distance at 16 wk, m	366 (315 to 456)	397 (299 to 472)	19 (-19 to 51)	32 (-12 to 66)	-13 (-32 to 6)	.19
Mean response time (O ₂ uptake kinetics), s	52 (46 to 61)	47 (40 to 58)	2.5 (-7 to 9)	1 (-10 to 6)	3 (-2 to 8)	.19
Ventilatory efficiency (V _E /V _{CO2} slope)	34.8 (29.9 to 41.1)	33.5 (29.4 to 38.9)	-0.3 (-3.0 to 2.1)	-0.3 (-4.6 to 2.8)	0.8 (-0.3 to 2.6)	.35
NT-proBNP, pg/mL	889 (376 to 2373)	1085 (447 to 2582)	4 (-342 to 288)	-37 (-412 to 363)	159 (-280 to 599)	.48
KCCQ clinical summary score at 8 wk ^b	81.3 (70.8 to 91.7)	75.0 (58.9 to 87.5)	5.2 (-2.1 to 12.5)	1.0 (-7.3 to 8.3)	3.4 (-0.4 to 7.2)	.08
KCCQ clinical summary score at 16 wk ^b	80.7 (67.7 to 91.6)	77.1 (65.1 to 89.6)	3.1 (-4.2 to 13.5)	3.0 (-4.2 to 10.4)	1.0 (-2.4 to 4.4)	.57

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among participants with HFrEF with iron deficiency, high-dose oral iron did not improve exercise capacity over 16 weeks. These results do not support use of oral iron supplementation in patients with HFrEF.

2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure

9. Important Comorbidities in HF.....	24
9.2. Anemia: Recommendations	24

Recommendations for Anemia			
COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
IIb	B-R	In patients with NYHA class II and III HF and iron deficiency (ferritin <100 ng/mL or 100 to 300 ng/mL if transferrin saturation is <20%), intravenous iron replacement might be reasonable to improve functional status and QoL(173, 174).	NEW: New evidence consistent with therapeutic benefit.
See Online Data Supplement D			

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION

CLASS IIb (WEAK)

Benefit ≥ Risk

Suggested phrases for writing recommendations:

- May/might be reasonable
- May/might be considered
- Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡

LEVEL A

- High-quality evidence‡ from more than 1 RCT
- Meta-analyses of high-quality RCTs
- One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies

LEVEL B-R

(Randomized)

- Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs
- Meta-analyses of moderate-quality RCTs

Recommendations for Anemia			
COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
IIb	B-R	In patients with NYHA class II and III HF and iron deficiency (ferritin <100 ng/mL or 100 to 300 ng/mL if transferrin saturation is <20%), intravenous iron replacement might be reasonable to improve functional status and QoL(173, 174).	NEW: New evidence consistent with therapeutic benefit.
See Online Data Supplement D.			

Routine baseline assessment of all patients with HF includes an evaluation for anemia in addition to other baseline laboratory measurements. Anemia is independently associated with HF disease severity, and iron deficiency appears to be uniquely associated with reduced exercise capacity. When iron deficiency is diagnosed and after full evaluation for cause, intravenous repletion of iron, especially in the setting of concomitant hepcidin deficiency in HF, may improve exercise capacity and QoL. Studies examining correction of iron deficiency in HF have demonstrated improvement in surrogate endpoints, such as QoL, NT-proBNP, and LVEF; however, controlled trials have been underpowered to detect reductions in hard clinical endpoints. The FAIR-HF (Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) trial (173) demonstrated improvements in NYHA class and functional capacity over a short-term exposure. The CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination with Chronic Heart Failure) trial (174) included a larger cohort of patients (n=304) and demonstrated improvements in 6-minute walk test. A meta-analysis of 5 prospective controlled studies (631 patients) evaluated the effect of intravenous iron on deaths, hospitalizations, and other events in patients with HF and iron deficiency (175). Patients receiving intravenous iron experienced limited but statistically significant improvements in functional capacity and LVEF but no reduction in mortality rate. The FAIR-HF 2 trial is underway to further address the potential benefit of intravenous iron in HF associated with iron deficiency. Therefore, a strong recommendation for intravenous iron repletion must await the results of an appropriately powered trial on morbidity and mortality. There is an uncertain evidence base for oral iron repletion in the setting of anemia associated with HF.

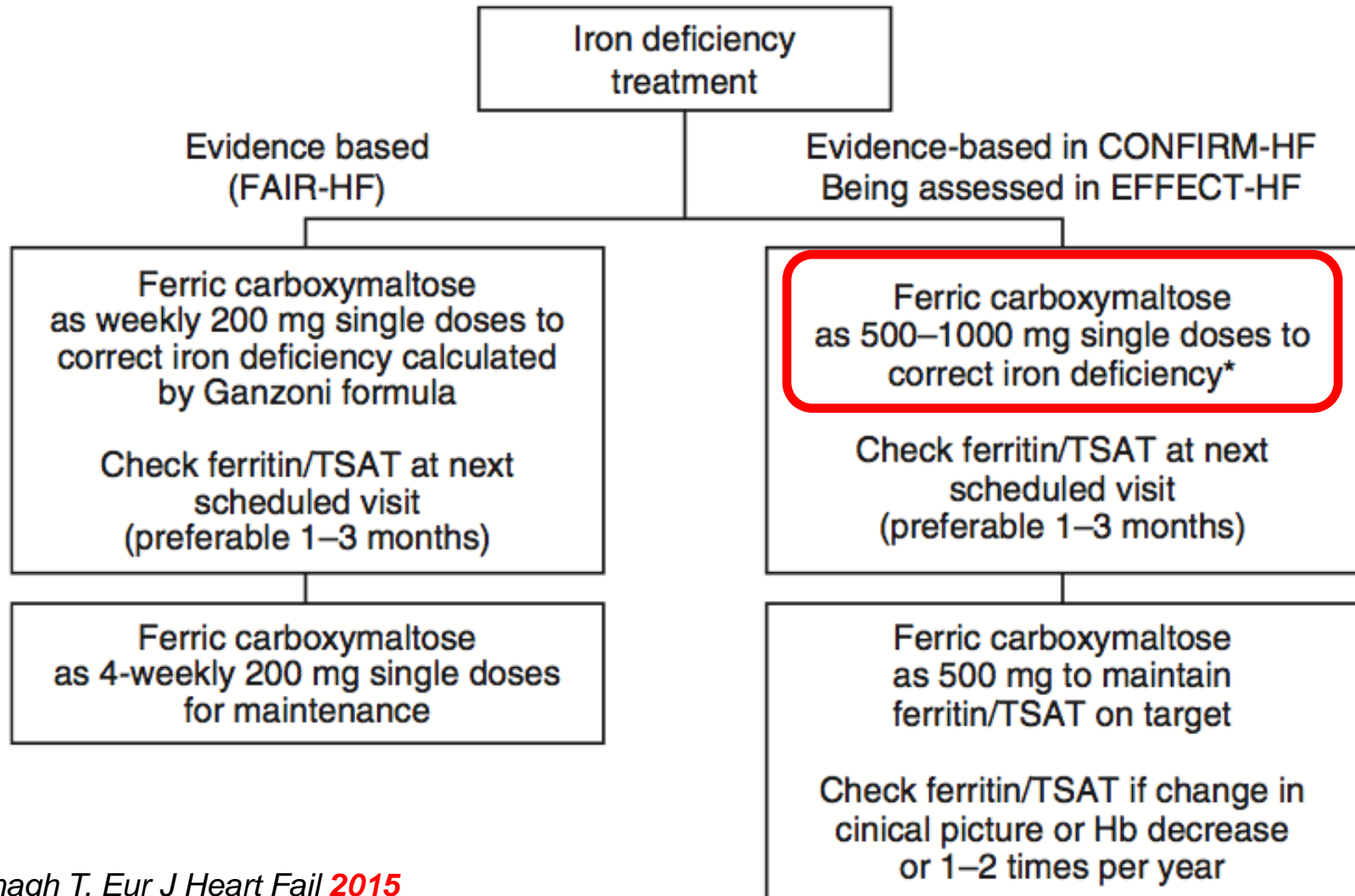
Recommendations for Anemia			
COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
IIb	B-R	In patients with NYHA class II and III HF and iron deficiency (ferritin <100 ng/mL or 100 to 300 ng/mL if transferrin saturation is <20%), intravenous iron replacement might be reasonable to improve functional status and QoL(173, 174).	NEW: New evidence consistent with therapeutic benefit.
See Online Data Supplement D.			

Routine baseline assessment of all patients with HF includes an evaluation for anemia in addition to other baseline laboratory measurements. Anemia is independently associated with HF disease severity, and iron deficiency appears to be uniquely associated with reduced exercise capacity. When iron deficiency is diagnosed and after full evaluation for cause, intravenous repletion of iron, especially in the setting of concomitant

Therefore, a strong recommendation for intravenous iron repletion must await the results of an appropriately powered trial on morbidity and mortality.

HF (Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination with Chronic Heart Failure) trial (174) included a larger cohort of patients (n=304) and demonstrated improvements in 6-minute walk test. A meta-analysis of five prospective controlled studies (631 patients) evaluated the effect of intravenous iron on deaths, hospitalizations and other events in patients with HF and iron deficiency (175). Patients receiving intravenous iron experienced limited but statistically significant improvements in functional capacity and LVEF but no reduction in mortality rate. The FAIR-HF 2 trial is underway to further address the potential benefit of intravenous iron in HF associated with iron deficiency. Therefore, a strong recommendation for intravenous iron repletion must await the results of an appropriately powered trial on morbidity and mortality. There is an uncertain evidence base for oral iron repletion in the setting of anemia associated with HF.

Traitement du déficit en fer



Traitement du déficit en fer

Formule de Ganzoni

Déficit en fer (en mg) = $2.4 \times \text{Poids (kg)} \times (15 - \text{Hb (g/dl)}) + 500$

70 Kg et Hb 13g/dl $\Rightarrow 2.4 \times 70 \times 2 + 500 = 836\text{mg}$

Ganzoni AM. Schweiz Med Wochenschr **1970**;100:301-303

Formule d'Evstatiev

	Dose de Ferinject	
	si poids de < 70 kg	si poids de > 70 kg
Si Hb < 10 g/dl	1'000 mg	1'500 mg
Si Hb 7-10 g/dl	1'500 mg	2'000 mg

Evstatiev R. Gastroenterology **2011**;141:846-853

Merci de votre attention



Aliments riches en fer

Le top des aliments riches en fer (d'origine animale)

Les abats

Les abats sont les aliments les plus riches en fer. Parmi eux, le boudin noir poêlé arrive en première position avec 22,8 mg de fer pour 100 g. On pourrait aussi citer le foie et les rognons.

Les viandes rouges

En plus d'un taux élevé de protéines, 100 g de bœuf apportent aux alentours de 5 mg de fer soit deux fois plus que les viandes blanches (veau ou volailles).

Astuce : si vous préférez les viandes blanches, choisissez les parties plus foncées (comme les cuisses), qui sont les plus riches en fer.

Les coquillages

Fan de fruits de mer ? Ne vous privez pas. Les plus pourvus en fer : les palourdes (15 mg de fer pour 100 g), les bigorneaux ou encore les moules.

Les poissons

Une fois à deux fois par semaine, cuisinez des poissons dits « bleus » tels que le thon, les sardines, les harengs ou encore le maquereau grillé, qui sont les poissons plus fournis en fer.

Aliments riches en fer

Le top des aliments riches en fer (d'origine végétale) :

Les algues

Pensez-y ! Les algues (comme la laitue de mer ou la spiruline) sont des alliées de taille pour pallier à vos besoins en fer.

Les légumes secs

Pour accompagner viandes et poissons, pensez aux lentilles, aux pois chiches ou encore aux haricots rouges. Ils contiennent en moyenne 3 mg de fer pour 100 g.

Les céréales enrichies

Les céréales dites « enrichies en vitamines » sont excellentes pour vous apporter une partie de vos besoins en fer. Au petit-déjeuner, prenez-en avec un fruit et un laitage par exemple.

Le cacao

Avis aux gourmandes ! Le chocolat noir compte parmi les aliments les plus riches en fer (préférez un bon chocolat à 70 %). Deux petits carrés à l'heure du café apportent un bon complément en fer.

Le thym

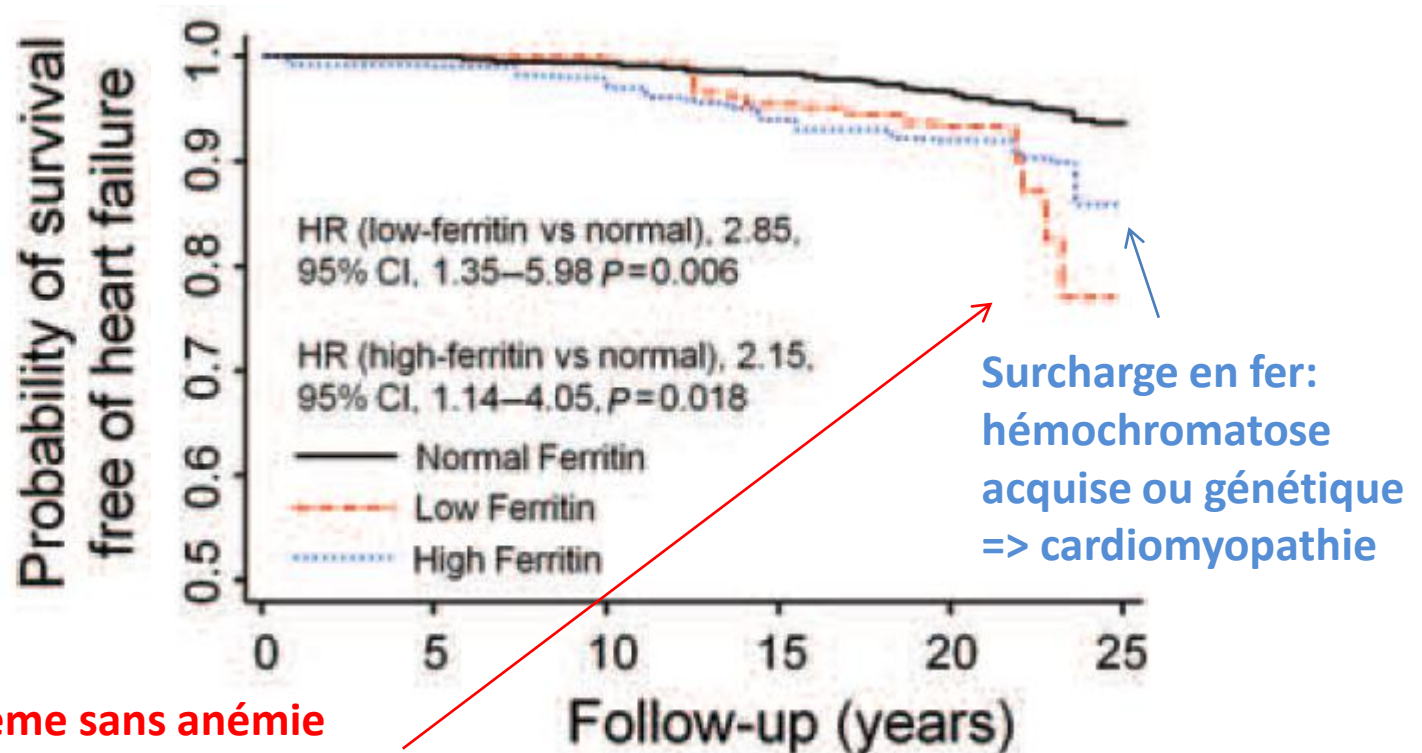
Le thym est une plante aromatique qui abonde de fer. Dans 100 g, vous trouverez ainsi 30 mg de fer. N'hésitez pas à assaisonner et parfumer vos plats cuisinés avec cette herbe magique !

Les épices

Pour faire le plein de fer, le cumin, le curry, le gingembre ou encore la coriandre sont excellents. Ils comptent respectivement environ 66,4 mg, 29,7 mg, 19,8 mg et 16,3 mg de fer pour 100 g. On les retrouve dans la composition du zaatar, mélange d'épices du Moyen-Orient

Déficit et surcharge en fer

Ferritin levels and risk of heart failure—the Atherosclerosis Risk in Communities Study



Déficit en fer, même sans anémie
Incidence ↗ insuffisance cardiaque