

## Physiopathologie et traitement de l'anémie dans l'insuffisance cardiaque

Marie-Claude Lord

### Résumé :

**Objectif :** Revoir la littérature scientifique concernant la physiopathologie et le traitement de l'anémie chez les patients insuffisants cardiaques.

**Sources des données :** Une revue de la littérature a été effectuée au moyen d'une recherche dans Pubmed avec les mots clés suivants : anémie, insuffisance cardiaque, érythropoïétine, darbépoétine, fer.

**Sélection des études et extraction des données :** Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur la physiopathologie et le traitement de l'anémie chez les patients insuffisants cardiaques ont été revues. Des références tertiaires ont également été consultées.

**Analyse des données :** La physiopathologie de l'anémie chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque repose sur les trois composantes du syndrome cardiorénal-anémie. Les trois systèmes interagissent les uns avec les autres, chacun ayant un effet néfaste sur l'autre. Les avenues de traitement de l'anémie chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque sont soit les analogues de l'érythropoïétine associés au fer IV/PO ou le fer IV seul. Les études publiées à ce jour sont peu nombreuses et comptent un faible nombre de patients.

**Conclusion :** Bien que la majorité des études portant sur les analogues de l'érythropoïétine associés au fer IV/PO et le fer seul démontrent des bienfaits sur la classe fonctionnelle NYHA, la fraction d'éjection, la qualité de vie et la diminution du nombre d'hospitalisations, plusieurs questions restent sans réponse. Des études à plus grande échelle, randomisées et contrôlées seront nécessaires pour démontrer la place de l'érythropoïétine et du fer dans le traitement de l'anémie dans le syndrome cardio-rénal-anémie.

**Mots clés :** Anémie, insuffisance cardiaque, érythropoïétine, fer.

### Introduction

L'anémie est un facteur indépendant de mauvais pronostic chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC)<sup>1,4</sup>. La prévalence de cette comorbidité varie entre 10 et 80 % selon les sources consultées. Elle varie selon l'âge du patient, le degré d'IC et d'insuffisance rénale<sup>4,7</sup>. Le syndrome cardio-rénal-anémie est défini comme la cohabitation des trois comorbidités : IC, insuffisance rénale et l'anémie. Le présent article revise la physiopathologie de

ce syndrome et des traitements de l'anémie étudiés chez ces patients.

### Physiopathologie

Dans la présente section, nous verrons comment les trois composantes du syndrome cardio-rénal-anémie interagissent les uns avec les autres.

L'anémie est définie selon la World Health Organization (WHO) comme une hémoglobine (Hb) < 120 g/L chez la femme et < 130 g/L chez l'homme. L'anémie provoque une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus, ce qui provoque une hypoxémie tissulaire<sup>4,8</sup>. En réaction, il se produit une vasodilatation périphérique, donc une diminution de la tension artérielle. À la suite de la diminution de la pression, le système sympathique est activé. Le tonus sympathique diminue la perfusion du rein. L'ischémie rénale active les cytokines, qui endommagent le parenchyme rénal et provoque la progression de la fibrose rénale<sup>4</sup>. En raison du manque d'oxygénation, le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) est également activé (figure 1)<sup>4,8</sup>. Le système sympathique et le système RAA sont deux axes qui aggravent l'IC. Le système RAA provoque une rétention liquidienne (augmentation de la précharge) et une vasoconstriction (augmentation de la postcharge). Les catécholamines aggravent la vasoconstriction, induisent une tachycardie et de l'ischémie myocardique. L'interaction complexe de ces axes neurohormonaux cause souvent la décompensation de l'insuffisance cardiaque.

Chez les patients souffrants d'IC, on a remarqué un niveau de cytokines inflammatoires plus élevé, dont le TNF- $\alpha$  et IL-6<sup>4,8,10</sup>. Cette augmentation des cytokines favorise le développement de l'anémie sur plusieurs points : diminution de la durée de vie des globules rouges, de la production de l'érythropoïétine (EPO), de la libération du fer du système réticulo-endothélial et de l'absorption du fer au niveau gastro-intestinal<sup>4,10</sup>.

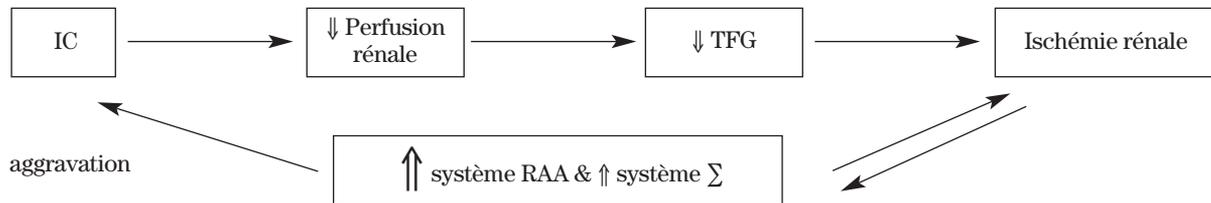
L'insuffisance rénale, en soi, est également un facteur de développement d'anémie par la diminution de production d'EPO<sup>4</sup>.

Outre les pathologies susmentionnées, les médicaments peuvent aussi contribuer à l'aggravation de l'anémie. Par

---

*Marie-Claude Lord, B.Pharm., candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique (option établissement de santé), Hôpital d'affiliation : Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*

**Figure 1 : Interrelation entre l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale**



Légende: IC : insuffisance cardiaque; TFG : taux de filtration glomérulaire; système RAA : système rénine-angiotensine-aldostérone; système  $\Sigma$  : système sympathique.

exemple, l'acide acétylsalicylique peut être la cause de pertes microscopiques au niveau gastro-intestinal. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA), surtout utilisés à haute dose, ont également un effet sur l'anémie. Par l'inhibition de l'angiotensine I, il y a une diminution de la production d'EPO, des précurseurs des globules rouges et de l'utilisation de l'EPO par la moelle osseuse<sup>8-10</sup>. On rapporte une diminution moyenne de 3 g/L de l'Hb secondaire aux IECA et aux ARA<sup>4</sup>. Cependant, les bienfaits des IECA et des ARA dépassent largement le risque d'anémie dans le traitement de l'IC<sup>4</sup>.

Le syndrome cardio-rénal-anémie a plusieurs conséquences cardiaques : hypertrophie du ventricule gauche (VG), dilatation du VG, augmentation de la précharge, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation (marqueurs de l'inflammation) et augmentation du peptide natriurétique B (BNP)<sup>7,10</sup>. Le BNP est une hormone sécrétée par les ventricules sous l'effet d'une élévation de la pression et de l'étirement des cellules musculaires, il reflète ainsi l'élasticité du ventricule. Il est donc un marqueur de la présence et du degré de gravité de l'IC<sup>11</sup>.

Chez les patients atteints du syndrome cardio-rénal-anémie, on remarque un besoin de doses plus élevées de diurétique, un plus haut taux d'hospitalisation, une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la mortalité<sup>4</sup>.

## Traitements

Les lignes directrices de l'American Heart Association (AHA) 2005 sont brèves sur le syndrome cardio-rénal-anémie : « Les patients souffrant d'IC ont souvent de l'anémie pour plusieurs raisons. Le degré de gravité de l'anémie peut contribuer à augmenter la sévérité de l'IC. Quelques études ont démontré les conséquences néfastes de l'anémie sur les patients atteints d'IC. Il n'est pas clair si l'anémie est la cause de l'augmentation de la mortalité ou le résultat d'une maladie plus grave »<sup>12</sup>. Ces lignes directrices ne font pas mention du traitement de l'anémie chez ces patients. Dans cette section, nous verrons les deux options étudiées pour corriger l'anémie chez les personnes atteintes d'IC, soit la combinaison des analogues de l'EPO avec le fer IV/PO et le fer IV seul.

La combinaison du fer IV/PO avec les analogues de l'EPO est utilisée pour éviter le développement de la déficience en fer générée par l'utilisation des analogues de l'EPO seule<sup>7</sup>. Une déficience en fer peut causer une résistance à l'EPO, donc nécessiter des doses plus élevées des analogues de l'EPO pour maintenir un Hb cible<sup>7</sup>. Nous reverrons dans cette section six études ayant utilisé l'érythropoïétine alpha et deux études, la darbépoétine.

## Analogues de l'érythropoïétine avec fer

### 1. Érythropoïétine alpha

La première étude de Silverberg et collaborateurs, en 2000, était à devis ouvert sans groupe contrôle. Elle a été menée sur 26 patients utilisant l'EPO associée au fer IV<sup>7</sup>. Les patients devaient suivre une thérapie optimale pour le traitement de l'IC (IECA, bêta-bloqueur, nitrates longue action, digoxine, aldactone et furosémide), une classe fonctionnelle NYHA  $\geq$  III, une FEVG  $\leq$  35 % et une hémoglobine < 120 g/L. Aucune modification dans les médicaments, outre les doses de diurétiques, ne pouvait être faite durant l'étude. À noter qu'il n'y avait aucun critère définissant l'insuffisance rénale dans cette étude. La dose de départ d'EPO était 2 000 UI/semaine, soit une très petite dose de départ, jusqu'à l'obtention d'une Hb de 120 g/L. Les patients recevaient également du fer sucrose 200 mg IV une fois par semaine jusqu'à obtention d'une ferritine de 400  $\mu$ g/L ou une saturation de la transferrine de 40 % ou encore une Hb de 120 g/L. Après un suivi de  $7,2 \pm 5,5$  mois, il y a eu une augmentation d'environ 20 g/L de l'Hb ( $p < 0,001$ ), la FEVG était passée de 27,7 % à 35,4 % ( $p < 0,05$ ) et la classe NYHA, de 3,66 à 2,66 ( $p < 0,0001$ ). On rapporte également une diminution du temps d'hospitalisation de 92 % ( $p < 0,05$ )<sup>7</sup>. La dose moyenne d'EPO utilisée durant l'étude était de 5 227 IU/semaine et de 185,1 mg/mois de fer IV<sup>7</sup>. L'amélioration de la créatinine sérique n'était pas significatif<sup>7</sup>. Donc, le traitement de l'anémie chez les personnes atteintes d'IC améliore la classe NYHA, la FEVG, diminue le taux d'hospitalisation et augmente le taux de filtration glomérulaire<sup>7</sup>.

La deuxième étude, en 2001, comptait 32 patients. Elle ne définissait pas l'insuffisance rénale et utilisait la combinaison d'EPO et de fer IV<sup>13</sup>. Il s'agissait de patients soumis aux mêmes critères d'inclusion que dans l'étude présentée précédemment. Les sujets commençaient à prendre l'EPO

à la dose de 4 000 UI/semaine avec une augmentation possible deux à trois fois par semaine pour atteindre une Hb de 125 g/L. L'EPO était combinée au fer sucrose à raison de 200 mg IV deux fois par semaine jusqu'à atteindre une ferritine de 400 µg/L ou une saturation de la ferritine de 40 % ou encore une Hb de 125 g/L. Après un suivi de  $8,2 \pm 2,6$  mois, on note dans le groupe prenant de l'EPO une augmentation moyenne significative de l'Hb de 26 g/L ( $p < 0,0001$ ), une augmentation de 5,5 % de la FEVG ( $p < 0,0001$ ), une amélioration de 42,1 % de la classe NYHA ( $p < 0,0001$ ) et une diminution des doses de diurétiques allant jusqu'à 91,3 % ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>. Chez les patients ne subissant aucun traitement, on note une détérioration de ces paramètres. Il s'agit cependant encore d'une petite étude sans groupe contrôle.

La troisième étude, en 2003, avait un devis ouvert et toujours sans groupe contrôle, avec 179 patients, dont 84 étaient diabétiques de type II. Les résultats visaient à comparer les groupes de patients diabétiques aux patients non diabétiques. Les patients devaient recevoir les doses maximales tolérées de médicaments pour l'IC, aucun changement de dose n'était permis durant les trois mois de l'étude à l'exception du furosémide. Au départ, les sujets devaient avoir une classe NYHA  $\geq$  III, une Hb entre 95 à 115 g/L pendant au moins trois visites consécutives sur trois semaines<sup>9</sup>. Les sujets recevaient de l'EPO à la dose de départ de 4 000 à 5 000 UI/semaine. La dose maximale était de 10 000 UI/semaine dans le but d'atteindre une Hb de 125 g/L. Les patients recevaient également du fer sucrose 200 mg IV chaque semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte d'une ferritine cible de 500 µg/L, d'une saturation de la transferrine de 40 % ou d'une Hb de 125 g/L. Les doses moyennes d'EPO par semaine et de fer IV utilisées étaient similaires dans les deux groupes. À noter que les participants à cette étude n'étant pas répartis aléatoirement, les deux groupes n'étaient pas similaires dans la répartition des sexes et des antécédents cardiovasculaires. Après un suivi de  $11,8 \pm 8,2$  mois, il y a eu une augmentation de 30 g/L de l'Hb dans les deux groupes<sup>9</sup>. La FEVG était amélioré de 7,4 % chez les diabétiques versus 11,5 % chez les non diabétiques, la classe NYHA s'est amélioré de 34,8 % versus 32,4 % et on a remarqué une diminution de la durée des hospitalisations de 96,4 % chez les diabétiques versus 95,3 % chez les non diabétiques, toutes ces différences sont non significatives entre le groupe diabétique et non diabétique ( $p > 0,05$ ), mais l'amélioration par le traitement est significatif dans chacun des groupes pour tous les paramètres mentionnés<sup>9</sup>. Il n'y a pas eu de différence significative quant à la concentration de créatinine sérique et au taux de filtration glomérulaire dans les deux groupes. Les patients nécessitaient en moyenne de 5 000 à 6 000 IU/semaine d'EPO. L'auteur conclut donc que les bienfaits résultant de la prise d'EPO associée au fer IV sur la fonction rénale et cardiaque sont équivalents chez les personnes diabétiques et non diabétiques.

En 2006 a paru un article de Palazzuoli, en collaboration avec Silverberg, qui étudiait l'effet de l'EPO sur la toléran-

ce à l'exercice, le nombre d'hospitalisations, la fonction rénale ainsi que le BNP. Aucune recherche avant celle-ci n'avait étudié l'effet de la correction de l'anémie sur le BNP. Il s'agit d'une étude randomisée, à double aveugle et contrôlée menée sur 40 patients. On comparait la combinaison d'EPO 6 000 IU deux fois par semaine associée au fer gluconate PO 300 mg une fois par jour par rapport au fer gluconate PO 300 mg une fois par jour pris seul<sup>14</sup>. L'étude comprenait des patients atteints d'IC modérée (FEVG  $< 35$  %), avec une Hb  $< 110$  g/L, se situant dans la classe NYHA  $\geq$  III, qui devaient recevoir le traitement optimal pour l'IC. Après un suivi de trois mois, dans le groupe EPO associée au fer PO, on note une augmentation de l'Hb de 104 à 124 g/L ( $p < 0,05$ ), une amélioration significative de la classe NYHA de 3,5 à 2,8, de la distance de marche, du BNP ( $p < 0,01$ ), une diminution de la concentration de créatinine sérique ( $p < 0,01$ ) et une augmentation du taux de filtration glomérulaire ( $p < 0,05$ )<sup>14</sup>. Cependant, dans le groupe fer PO seul, aucun changement de ces paramètres n'était significatif. Après un an de suivi, le groupe EPO associée au fer PO avait une Hb plus haute et un BNP plus bas que le groupe de contrôle. Cette étude ouvre donc la possibilité de traiter nos patients de façon efficace avec une combinaison d'EPO associée au fer PO.

En 2007, le duo Palazzuoli et Silverberg publie un autre article sur les bienfaits de l'EPO sur le remodelage du VG, sur la fonction systolique et sur le niveau du BNP chez les patients atteints du syndrome cardio-rénal-anémie. Après quatre mois, le suivi des patients qui prenaient de l'EPO 6 000 UI deux fois par semaine associée à du fer gluconate 300 mg PO une fois par jour, par rapport à ceux qui prenaient du fer PO seul, révélait une amélioration globale de la FEVG ( $p < 0,05$ ), une diminution du diamètre et du volume systolique du VG ( $p < 0,02$ ) et une diminution du BNP ( $p < 0,01$ )<sup>15</sup>. On n'a pas noté de différence significative entre les groupes après un suivi de quatre mois, mais après un an de suivi, on notait une différence significative en faveur de la combinaison quant à la pression capillaire pulmonaire bloquée (communément appelé *wedge*) ( $p < 0,01$ ), à la masse du VG ( $p < 0,01$ ) et aux dimensions du VG ( $p < 0,001$ )<sup>15</sup>. Malheureusement, aucun paramètre clinique n'a été étudié dans cette publication.

## 2. Darbéoépine alpha

Les études sur la darbéoépine dans les cas d'IC sont plus rares. À ce moment-ci, seulement deux études randomisées et contrôlées ont été publiées. Les paramètres mesurés sont différents de ceux des études que Silverberg avait utilisés pour étudier l'érythropoïétine alfa.

La première étude sur la darbéoépine est de Ponikowski et collaborateurs. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée avec placebo. Sur 41 patients, 19 recevaient de la darbéoépine 0,75 µg/kg toutes les deux semaines comme dose de départ avec titrage toutes les trois semaines pendant 26 semaines associée

à 200 à 300 mg/jour PO de fer élémentaire sauf si la ferritine était supérieure à 800 ng/ml<sup>16</sup>. On visait une Hb située entre 120 et 150 g/L. Au départ, les patients devaient avoir une Hb supérieure à 90 g/L, cependant, 41 % des patients recrutés pour participer à l'étude avaient une Hb > 120 g/L en raison d'un problème de laboratoire ayant faussé les résultats lors du recrutement. Comme autres critères, les patients avaient une FEVG ≤ 40 %, devaient recevoir la thérapie recommandée pour l'IC et ne devaient pas avoir de déficience en fer. Après 26 semaines de suivi, la tolérance à l'effort s'était améliorée dans le groupe prenant de la darbépoéline sans toutefois être statistiquement significative par rapport au groupe témoin (p = 0,4)<sup>16</sup>. On a noté une augmentation de l'Hb moyenne de 15 g/L dans le groupe prenant de la darbépoéline (p = 0,005). Des trois questionnaires portant sur la qualité de vie, un seul a démontré une amélioration significative de la qualité de vie des patients, soit le *Patient's Global Assessment of Change* (p = 0,01). Le *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) n'a pas démontré de différence entre les deux groupes. Le MLHFQ est un questionnaire de qualité de vie développé spécialement pour les patients atteints d'IC. Il s'agit d'un questionnaire validé. Quant aux autres paramètres étudiés, on note une différence non significative du BNP (p = 0,32) et du taux d'hospitalisation (p = 0,20) entre les deux groupes<sup>16</sup>. Les auteurs ont donc conclu que la darbépoéline alpha augmentait la concentration d'Hb et la qualité de vie. Malgré un devis approprié, les 41 % des patients recrutés ayant une Hb > 120 g/L (donc sans anémie) viennent atténuer les bienfaits potentiels du traitement de l'anémie avec la darbépoéline.

La deuxième étude est la plus grande jamais publiée sur le sujet. Il s'agit de STAMINA-HeFT, une étude multicentrique, randomisée, à double aveugle, contrôlée et menée sur 319 patients. Ceux-ci recevaient de la darbépoéline associée à du fer PO si leur ferritine était inférieure à 800 ng/ml. Les critères d'inclusion étaient les suivants : IC symptomatique, FEVG ≤ 40 %, saturation de la transferrine ≥ 15 %, un traitement stable de l'IC avec IECA/ARA et bêta-bloqueur, une Hb située entre 90 g/L et 125 g/L. La population à l'étude était majoritairement constituée d'hommes atteints d'une IC de classe NYHA III d'origine ischémique. Ils avaient une Hb moyenne au départ de 114 g/L. Après un suivi de 27 semaines, les patients avaient une augmentation de l'Hb moyenne de 18 g/L dans le groupe darbépoéline par rapport à 3 g/L dans le groupe placebo (p < 0,001). Cette différence était toujours significative après 53 semaines (p < 0,001). Dans l'analyse d'intention de traiter, aucune différence significative quant à la tolérance à l'exercice (p = 0,46), à la classe NYHA (-0,19 versus -0,13 pour ceux qui prenaient la darbépoéline, p = 0,34) et à la qualité de vie (selon le MLHFQ et le *Patient's Global Assessment of Change*) n'a été démontrée<sup>17</sup>. Une analyse post-hoc a établi une relation entre l'augmentation de l'Hb de plus de 20 g/L et une amélioration de la tolérance à l'exercice. De plus, elle a noté une tendance à une diminution de

la mortalité, toutes causes confondues, ou de la durée d'une première hospitalisation des personnes atteintes d'IC traitées avec la darbépoéline (p = 0,1)<sup>17</sup>. Les auteurs expliquent les résultats décevants de leur étude par l'âge de la population étudiée, qu'ils jugent avancé, des patients davantage aux prises avec des comorbidités<sup>17</sup>.

Dans un autre ordre d'idées, des études ont démontré des avantages de l'EPO, au-delà de son effet sur l'hémoglobine. L'EPO serait essentielle à la formation du muscle cardiaque, diminuerait l'apoptose des cellules du myocarde, augmenterait la néovascularisation et favoriserait la production et la libération des jeunes cellules de la moelle osseuse<sup>4,10,13,18</sup>. En contrepartie, un avis de Santé Canada en avril 2007 soulignait le risque d'événements cardiovasculaires, tel les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'infarctus du myocarde ou les hospitalisations ainsi que les thromboses veineuses profondes, liés à la prise d'analogues de l'EPO. Santé Canada a donc recommandé de ne pas viser une Hb de plus de 120 g/L si on utilise les analogues de l'EPO<sup>19</sup>. Du point de vue économique, un groupe de chercheurs s'est penché sur la question. Ils ont évalué les coûts, en dollars américains, en 2005, d'un traitement avec l'EPO associé au fer dextran IV appliqué à 100 patients atteints d'IC de classe NYHA III et IV avec une FEVG < 40 % et une Hb de < 115 g/L<sup>8</sup>. On visait une Hb de 125 g/L. On estime l'économie des coûts d'hospitalisation à 411 951 \$ pour 100 patients et les coûts d'administration des médicaments à 495 021 \$/100 patients, donc une économie de l'ordre de 3 070 \$/100 patients<sup>8</sup>. Ces coûts ont été basés sur des données tirées de la littérature scientifique<sup>8</sup>.

À la lumière de cette revue de la littérature (voir Tableau I), la combinaison d'analogues de l'EPO et de fer semble procurer des bienfaits notables dans les cas de syndrome cardio-rénal-anémie. Cependant, toutes ces études se basent sur des échantillons de faible taille et ont des devis très variables, souvent sans groupe de contrôle, à l'exception de la dernière portant sur la darbépoéline. Ces études concluent à une amélioration de la FEVG et de la classe NYHA, une diminution des doses de diurétiques et des hospitalisations. Cependant, la seule étude à large échelle sur la darbépoéline arrive à des résultats divergents des autres. Par ailleurs, une étude pharmacoéconomique de plus grande envergure est nécessaire pour confirmer ces résultats.

#### **Fer IV seul**

Trois études seulement ont étudié l'action du fer IV dans les cas d'IC. La première étude est de Bolger et collaborateurs en 2006 avec le fer sucrose<sup>6</sup>. Il s'agit d'une étude prospective, non contrôlée qui comprenait 16 patients qui, au départ, avaient une Hb ≤ 120 g/L, une classe NYHA de II ou III et une FEVG moyenne de 26 %. Les patients devaient prendre la même médication depuis ≥ 6 semaines pour l'IC. Le groupe intervention recevait du fer sucrose 200 mg en IV bolus aux jours 1, 3 et 5. Ils pouvaient recevoir une autre dose au jour 15 si la ferritine était inférieure à 400 ng/ml.

**Tableau I : Résultats des études sur les analogues de l'érythropoïétine**

Auteurs	Devis	Nombre de patients	Molécule	Dose	Objectifs visés	Paramètres étudiés	Résultats
Silverberg et coll. 2000	Ouvert, non contrôlé	26	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 2 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV/ semaine	Hb: 120 g/l Ferritine > 400 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG Dose de diurétiques	↑ ↓ ↓ ↑(NS) ↓
Silverberg et coll. 2001	Randomisé-aléatoire, contrôlé, ouvert	32	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 4 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV toutes les deux semaines	Hb : 125 g/l Ferritine > 400 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG Dose de diurétiques	↑ ↓ ↓ ↑ ↓
Silverberg et coll. 2003	Ouvert, non contrôlé	179	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 4 000-5 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV toutes les 1 à 2 semaines	Hb : 125 g/l Ferritine > 500 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG	↑ ↓ ↓ ↑
Mancini et coll. 2003	Randomisé-aléatoire, simple aveugle, contrôlé	26	Érythropoïétine alpha Fer PO (sel gluconate)	EPO : 15 000-30 000 UI /semaine FER : 325 mg PO die + folate 1 mg die	N/D	Tolérance à l'exercice	↑
Silverberg et coll. 2005	Ouvert, non contrôlé	78	Érythropoïétine alpha Fer sucrose	EPO : 5 000-10 000 UI/ semaine FER : 200 mg IV/ semaine	Hb : 130 g/L Ferritine > 700 ng/ml % sat transferrine > 40	FEVG NYHA Hospitalisation TFG	↑ ↓ ↓ ↑(NS)
Palazzuoli et coll. 2006	Randomisé-aléatoire, double aveugle, contrôlé	40	Érythropoïétine alpha Fer PO (sel gluconate)	EPO : 6 000 UI 2 fois par semaine FER : 300 mg PO die	Hb : entre 115 à 120 g/l	NYHA Distance de marche BNP TFG	↓ ↑ ↓ ↑
Palazzuoli et coll. 2007	Randomisé-aléatoire, contrôlé	51	Érythropoïétine alpha Fer PO (sel gluconate)	EPO : 6 000 UI 2 fois par semaine FER : 300 mg PO die	Hb : entre 120 et 125 g/l	FEVG BNP PAPB	↑ ↓ ↓
Ponikowski et coll. 2007	Multicentrique, randomisé-aléatoire, double aveugle, contrôlé	41	Darbopoiétine alpha Fer PO les 2 semaines	EPO : 0,75 µg/kg toutes Ferritine FER : 200-300 mg de fer élémentaire die	Hb : entre 120 et 150 g/l Qualité de vie > 800 ng/ml	Tolérance à l'effort ↑	↑(NS)
Ghali et coll. 2008	Multicentrique, randomisé-aléatoire, double aveugle, contrôlé	319	Darbopoiétine alpha Fer PO les 2 semaines	EPO : 0,75 µg/kg toutes Ferritine FER : N/D	Hb : 140 g/l NYHA > 800 ng/ml	Tolérance à l'effort ↓(NS) Qualité de vie	↑(NS)  ↔(NS)

BNP, brain-natriuretic-peptide; EPO, érythropoïétine; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche; Hb, hémoglobine; NS, non significatif; NYHA, New York Heart Association; TFG, taux de filtration glomérulaire; PAPB, pression artérielle pulmonaire bloquée; % sat. transferrine, pourcentage de saturation de la transferrine.

↑, augmentation; ↓, diminution; ↔, inchangé.

Après trois mois de suivi, l'Hb est passé de 112 +/- 7 à 126 +/- 12 g/L (p = 0,0007), donc une augmentation de 14 ± 13 g/L, le test de marche de six minutes est passé de 242 +/- 78 m à 286 +/- 72 m (p = 0,01) et le MLHFQ, de 33 +/- 19 à 19 +/- 14 (p = 0,02)<sup>6</sup>. Les différences touchant la FEVG

et les doses de diurétiques ne sont pas significatives après trois mois de suivi. Donc, le fer sucrose, même sans EPO, est simple et efficace pour augmenter l'Hb, diminuer les symptômes, et améliorer la capacité physique des patients anémiques atteints d'IC<sup>6</sup>.

**Tableau II : Résultats des études avec le fer seul**

Auteurs	Devis	Nombre de patients	Molécule	Dose	Objectifs visés	Paramètres étudiés	Résultats
Bolger et coll. 2006	Non contrôlé	16	Fer sucrose	200 mg IV jour 1, 3 et 5	Ferritine > 400 ng/ml	Test de marche MLHFQ FEVG Dose de diurétiques	↑ ↑ ↔ ↔
Toblli et coll. 2007	Randomisé, contrôlé, double aveugle	40	Fer sucrose	200 mg IV une fois par semaine	N/D	FEVG NYHA MLHFQ BNP Test de marche	↑ ↓ ↑ ↓ ↑
Okonko et coll. 2008	Randomisé, contrôlé, simple aveugle	35	Fer sucrose	200mg IV par semaine jusqu'à ferritine > 500 ng/ml puis une fois par mois	Hb : 160 g/L Ferritine: 500 ng/ml % sat transferrine: 45%	NYHA Durée d'exercice MLHFQ	↓ ↑(NS) ↑(NS)

BNP, brain-natriuretic-peptide; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche; Hb, hémoglobine; MLHFQ, Minnesota living with heart failure questionnaire; N/D, non disponible; NS, non significatif; NYHA, New York Heart Association; % sat. transferrine: pourcentage de saturation de la transferrine.

↑, augmentation; ↓, diminution; ↔, inchangé.

La deuxième étude, de Toblli et collaborateurs, est une étude parallèle randomisée, unicentrique, contrôlée avec placebo à double aveugle sur 40 patients<sup>21</sup>. Il s'agissait de comparer les effets du fer sucrose 200 mg IV administré une fois par semaine pendant cinq semaines à ceux d'un placebo. Les patients devaient avoir une FEVG ≤ 35 %, une classe NYHA entre II et IV, une anémie avec déficience en fer et une clairance à la créatinine ≤ 90 ml/min. Après un suivi de six mois, on a noté une amélioration du NT-proBNP, de la FEVG, de la classe NYHA, du MLHFQ et du test de marche de six minutes dans le groupe avec le fer IV par rapport à une détérioration de ces facteurs dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ )<sup>21</sup>. On rapporte cinq hospitalisations dans le groupe placebo par rapport à aucune hospitalisation dans le groupe fer IV ( $p < 0,01$ ). Cette étude a une méthodologie et un devis rigoureux, mais il s'agit tout de même d'une étude comportant un faible nombre de patients.

Le troisième article est d'Okonko et collaborateurs<sup>20</sup>. Il s'agit d'une étude randomisée, en simple aveugle, contrôlée avec placebo dans un ratio 2:1 avec administration de fer sucrose à raison de 200 mg IV par semaine jusqu'à l'obtention d'une ferritine supérieure à 500 ng/ml puis à raison de 200 mg IV par mois chez les patients atteints d'IC, anémiques ou non. Les patients au départ devaient, entre autres, avoir une ferritine de < 100 ng/ml ou une ferritine située entre 100-300 ng/ml avec une saturation à la transferrine de < 20 %, une classe NYHA de II ou III, une FEVG ≤ 45 % et suivre une thérapie optimale pour le traitement de l'IC. Le niveau de ferritine considéré comme insuffisant est supérieur à celui normalement défini pour la déficience en fer (niveau se situant entre de 10 à 20 ng/ml), l'IC ayant un statut inflammatoire chronique. Le niveau de 100 ng/ml est un chiffre arbitraire. Les patients étaient clas-

sés anémiques si leur Hb était < 125 g/L et non anémiques si l'Hb était située entre 125 et 145 g/L<sup>20</sup>. Après un suivi de 18 semaines, dont 16 de traitement, 35 patients ont été répartis aléatoirement. On remarque une amélioration de la ferritine ( $p < 0,0001$ ) et de la classe fonctionnelle NYHA ( $p = 0,007$ ) chez les patients recevant le fer IV<sup>20</sup>. L'amélioration de la tolérance était corrélée avec l'amélioration de la saturation en transferrine, mais non avec l'augmentation de l'Hb. Les bienfaits étaient plus évidents chez les patients anémiques. Cette étude démontre une amélioration significative de la classe NYHA et des tendances d'amélioration pour les autres paramètres, mais elle reste toutefois une étude à petite échelle.

L'efficacité du fer IV par rapport au PO est présentement évaluée par une étude, dont le protocole de recherche a paru dans le *Journal of Cardiac Failure* en 2007<sup>22</sup>. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée à double aveugle, contrôlée sur des patients atteints d'IC et anémiques mais dont la fonction rénale est préservée. Un groupe reçoit du fer sucrose à raison de 200 mg IV par semaine pendant cinq semaines, un autre groupe, du fer sulfate 200 mg PO trois fois par jour pendant huit semaines et un groupe de contrôle. Le premier objectif évalué est la tolérance à l'effort sur trois mois de suivi. On évalue également, entre autres, la classe NYHA, le niveau du BNP, la qualité de vie, la FEVG et les durées d'hospitalisation. Le dernier patient devait avoir terminé l'étude en juillet 2007<sup>22</sup>. La publication des résultats est à venir.

L'utilisation du fer IV (voir Tableau II) pourrait donc avoir un effet bénéfique sur les patients atteints d'IC et d'anémie ferriprive. La place du fer PO reste encore à définir. Des études à plus grande échelle sont nécessaires.

## Conclusion

Il existe une seule étude à large échelle portant sur le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'IC, qui soit multicentrique, randomisée, contrôlée et à double aveugle. D'autres études à grande échelle seront nécessaires pour clarifier les bienfaits potentiels du traitement de l'anémie chez les patients souffrant d'IC. Cependant, une tendance se dessine quant à l'importance de traiter l'anémie des patients atteints d'IC. Il est encore difficile de tirer des conclusions claires sur le meilleur traitement à offrir à ces patients. Plusieurs questions restent sans réponse : qui traiter, quand commencer à traiter, quel traitement offrir, à quelle dose, quels sont les objectifs visés en ce qui concerne l'Hb et la ferritine ?

Pour toute correspondance :

Marie-Claude Lord

Département de pharmacie

Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

5400 boul. Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Téléphone : 514 338-2222, poste 2666

Télécopieur : 514 338-3200

Courriel : mary\_11@hotmail.com

## Abstract

**Objective:** To review the scientific literature regarding the pathophysiology and the treatment of anemia in patients with heart failure.

**Data source:** A literature review was done using Pubmed with the following key words: anemia, heart failure, erythropoietin, darbepoetin, iron.

**Selection of studies and data extraction:** Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses concerning the pathophysiology and the treatment of anemia in patients with heart failure were reviewed. Tertiary references were also consulted.

**Data analysis:** The pathophysiology of anemia in heart failure patients is related to the three components of cardio-renal anemia syndrome. The three systems interact with each other, each having a negative impact on the other. The different types of treatment used for anemia in patients with heart failure are either Erythropoiesis-Stimulating Agents in combination with PO/IV iron or IV iron alone. Few published studies exist, and those that do have few patients involved.

**Conclusion:** The majority of studies regarding the combination of Erythropoiesis-Stimulating Agents and IV/PO iron demonstrate benefits on functional NYHA classification, ejection fraction, quality of life and decreased number of hospitalizations; yet many questions remain unanswered. Larger, randomized and controlled studies are necessary to demonstrate the role of Erythropoiesis-Stimulating Agents and iron in the treatment of cardio-renal anemia syndrome.

**Key words:** Anemia, heart failure, erythropoietin, iron.

## Références

1. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights. *Eur Heart J* 1987;8(suppl F):23-9.
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
3. Al-Ahmad A, Levey A, Rand W. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
4. Akram K, Pearlman B. Congestive heart failure-related anemia and role for erythropoietin. *International Journal of Cardiology* 2007;117:296-305.
5. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R et coll. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-80.
6. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kapielian R et coll. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-7.
7. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et coll. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
8. Choy CK, Spencer AP, Nappi JM. Prevalence of anemia in clinic patients with heart failure and cost analysis of epoetin treatment. *Pharmacotherapy* 2007;27:707-14.
9. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et coll. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:141-6.
10. Westenbrink BD, Voors AA, Ruifrok WPT. Therapeutic potential of erythropoietin in cardiovascular disease: erythropoiesis and beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:127-33.
11. Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2003;78:481-6.
12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et coll. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Circulation* 2005;112:e154-235.
13. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et coll. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:41-7.
14. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A et coll. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:1096.e9-15.
15. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M et coll. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007;154:645.e9-15.
16. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R et coll. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753-62.
17. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H et coll. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-35.
18. Van Der Meer P, Lipsic E, Henning RH. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:125-33.
19. Avis de Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) : Aranesp® (darbépoétime alfa) et EPREX® (époétime alfa) [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/aranesp\\_eprex\\_hpc-cps\\_f.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/aranesp_eprex_hpc-cps_f.pdf) (site visité le 20 mars 2008).
20. Okonko DO, Grezeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et coll. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.
21. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2006;50:1657-65.
22. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F et coll. Rational and design of the IRON-HF study; A randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Cardiac Fail* 2007;13:14-7.