REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Par :

Mlle BENGHERBIA Soumeya

Mlle OMARI Manel

Mlle TAIBI Sabrina

Thème :

L'intérêt du statut en fer dans le pronostic précoce chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Soutenue publiquement le : 21 /06 /2018. Devant le jury composé de :

Université de Médéa	Grade: MAA	Président : M. BACHENE
Université de Médéa	Grade: MAA	Examinateur: N. BENAFRI
Université de Médéa	Grade: MAA	Examinatrice: F.T. MOUZAOUI
Université de Médéa	Grade:MCB	Encadreur : R. ABES

Invité d'honneur : Dr. SELMANI Ahmed

Année universitaire: 2017/2018

Résumé :

L'insuffisance cardiaque (IC) est l'incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque (DC) suffisant aux besoins métaboliques des tissus. Cependant, des études récentes indiquent l'existence fréquente chez l'insuffisant cardiaque d'une carence martiale, qui pourrait avoir des conséquences négatives sur la fonction myocardique.

L'étude prévisionnelle se donne afin de déterminer l'intérêt du statut en fer dans le pronostic précoce chez les insuffisants cardiaques et d'établir la corrélation entre le profil biologique du taux martial et l'insuffisance cardiaque chez des sujets qui souffrent d'une décompensation cardiaque de Médéa. Algérie.

Cette étude transversale à visée analytique concerne les 20 patients(dont 9 hommes et 11 femmes avec une moyenne d'âge de 70 ans et 79.54 ans respectivement) souffrent d'une décompensation cardiaque.Ces derniers ont été retenus pour effectuer un bilan martial (fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine (CST), la capacité totale de fixation de la transferrine (TIBC) et deux autres paramètres usuels (CRP, FNS) afin de classer ces patients à partir de leurs résultats cliniques (l'œdème des membres inferieurs(MI), les stades de la dyspnée New York Heart Association (NYHA)), et para cliniques (la fraction d'éjection du ventricule gauche(FEVG), l'électrocardiogramme (ECG) et la prise diurétique) et leurs résultats biologiques en catégories : patients carencés en fer, patients non carencés en fer, des sujets anémiques avec ou sans carence martiale.

Dans notre étude 80% des sujets ont une IC gauche et globale, elle est considérée comme un trés mauvais pronostic. Pour les patients avec une carence martiale(ferritinémie<100ng/l ou ferritinémie 100-290ng/l avec CST<20%) présentaient 50% de notre population dont les résultats cliniques montrent 75% ont un œdème des MI, les patients des classes NYHA avancées (III et VI) présentaient 40%,62,5% respectivement et d'autres résultats paracliniques d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) est élevées 62.5% par apport au bloc du branche gauche complet (BBGC)et BBGC/ACFA 20% et 33.33% respectivement. les patients qui présentent une FEVG modérément altérée sont plus majeurs 75% et enfin la prise de diurétique 44.44 %, tout ces résultats obtenus chez les patients avec carence en fer. Pour les résultats des sujets anémiques de notre population présentaient 40% dont 50% d'entre eux sont avec carence en fer. Selon les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaire associés à une carence et anémie sont plus fréquents.

Les patients atteints d'IC d'une décompensation cardiaque majoritairement souffrent d'une carence martiale car le fer joue un rôle primordial dans le métabolisme du myocarde alors, cette dernière agit sur l'aggravation de la maladie et son pronostic. à cette raison ; Il faudra que le bilan martial doiveprescrire aux insuffisants cardiaques parmi les bilans habituels par les médecins cardiologues lors du premier diagnostic, afin d'améliorer leurs pronostics.

Les mots clés : insuffisance cardiaque, décompensation cardiaque, ferritine, TIBC, CST, carence martiale.

Abstract:

Heart failure (HF) is the inability of the heart to provide sufficient cardiac output (DC) for the metabolic needs of the tissues. However, recent studies indicate the frequent occurrence of iron deficiency in cardiac failure, which could have negative consequences on myocardial function.

The predictive study is given to determine the interest of iron status in the early prognosis in heart failure patients and to establish the correlation between the biological profile of the martial rate and heart failure in subjects who suffer from cardiac decompensation of Medea. Algeria.

This cross-sectional study for the purpose of analysis concerns the 20 patients (including 9 men and 11 women with an average age of 70 years and 79.54 years respectively) suffering from cardiac decompensation. The latter were selected to perform a martial assessment (serum iron, ferritin, transferrin saturation factor (CST), total transferrin binding capacity (TIBC) and two other usual parameters (CRP, FNS) to classify these patients from their clinical findings (lower limb edema (MI), New York Heart Association (NYHA) dyspnea stages), and para-clinical (left ventricular ejection fraction (LVEF), l electrocardiogram (ECG) and diuretic intake) and their biological results in categories: patients deficient in iron, patients not deficient in iron, anemic subjects with or without iron deficiency.

In our study 80% of subjects have a left and global IC, it is considered a very poor prognosis. For patients with iron deficiency (ferritinemia<100ng / l or ferritinemia 100-290ng / l with CST <20%) present 50% of our population whose clinical results show 75% have edema MI, NYHA class patients advanced (III and VI) showed 40%, 62.5% respectively and other paraclinical results of atrial fibrillation complete arrhythmia (ACFA) were elevated 62.5% by contribution to complete left branch block (BBGC) and BBGC / ACFA 20% and 33.33% respectively. the patients who present a moderately impaired LVEF are more major 75% and finally the diuretic intake 44.44%, all these results obtained in patients with iron deficiency. For the results of anemicsubjects our population had 40% of which 50% of them are iron deficient. Depending on the history and cardiovascular risk factors associated with deficiency and anemia are more common.

Patients with cardiac decompensation mostly suffer from iron deficiency because iron plays a key role in the myocardial metabolism, so the latter acts on the worsening of the disease and its prognosis.

For this reason; it will be necessary that the martial assessment should prescribe to the cardiac insufficiencies among the usual balance sheets by the cardiologists doctors at the first diagnosis, in order to improve their prognoses.

Key words: heart failure, cardiac decompensation, ferritin, TIBC, CST, iron deficiency.

الملخص:

فشل القلب (HF) هو عدم قدرة القلب على توفير مخرجات قلبية كافية (DC) للاحتياجات الأيضية للأنسجة. ومع ذلك ، تشير الدراسات الحديثة إلى حدوث كثرة نقص الحديد في فشل القلب ، والتي يمكن أن يكون لها عواقب سلبية على وظيفة عضلة القلب.

أعطيت الدراسة التنبؤية لتحديد الفائدة من حالة الحديد في التشخيص المبكر لمرضى قصور القلب ولإرساء العلاقة بين المظهر البيولوجي لمعدل الدفاع عن النفس وفشل القلب في الأشخاص الذين يعانون من تعويضات القلب من المدية. الجزائر.

هذه الدراسة المستعرضة لغرض التحليل تتعلق بالمرضى العشرين (بما في ذلك 9 رجال و 11 امرأة بمتوسط عمر 70 سنة و 79.54 سنة على التوالي) يعانون من تعويضات القلب ، (الحديد مصل الدم ، فيريتين ، عامل تشبع الترانسفيرين (CST) ، مجموع قدرة الربط الترانسفيرين (TIBC) واثنين من المعلمات شائعة الاستخدام الأخرى (CRP) ، (FNS) لتصنيف هؤلاء المرضى على أساس نتائج الأطراف السفلية (MI) ، ومراحل أمراض القلب في نيويورك (NYHA) ، الجزء الأيسر من البطين الأيسر (LVEF) ، تخطيط القلب الكهربائي (ECG) ومدر البول) و النتائج البيولوجية في الفئات: المرضى الذين يعانون من نقص في الحديد ، والمرضى الذين لا يعانون من نقص في الحديد ، والأشخاص الذين يعانون من فقر الدم مع أو بدون نقص الحديد.

في دراستنا 80 ٪ من الأشخاص لديهم IC اليسار والعام ، ويعتبر التكهن سيئة للغاية. للمرضى الذين يعانون من نقص الحديد (ferritinemia 100ng / l>أو ferritinemia 100-290ng / l مع20> CST ٪ (الحالي 50٪ من سكاننا الذين تظهر نتائجهم السريرية 75٪ لديهم مرضى MI، NYHAالمتقدمة (الثالث والسادس) أظهرت 40 ٪ ، 62.5 ٪ على التوالي وغيرها من النتائج السريرية من الرجفان الأذيني كانت عالية عدم انتظام ضربات القلب (ACFA) مرتفعة 62.5 ٪ من خلال المساهمة في استكمال كتلة فرع اليسار (BBGC) و / BBGC 20 ACFA٪ و 33.33٪ على التوالي. المرضى الذين يقدمون LVEF ضعيف بشكل معتدل أكثر 75٪ وأخيراً المدخول المدر للبول 44.44٪ ، جميع هذه النتائج تم الحصول عليها في المرضى الذين يعانون من نقص الحديد. بالنسبة لنتائج الأشخاص المصابين بفقر الدم ، كان عدد السكان 40٪ منهم 50٪ منهم يعانون من نقص الحديد. اعتمادا على التاريخ وعوامل الخطر القلبية الوعائية المرتبطة بنقص وفقر الدم أكثر شيوعا.

معظم المرضى الذين يعانون من المعاوضة القلبية يعانون في الغالب من نقص الحديد لأن الحديد يلعب دورا رئيسيا في عملية التمثيل الغذائي لعضلة القلب ، وبالتالي فإن هذا الأخير يعمل على تفاقم المرض والتشخيص. لهذا السبب ؛ سيكون من الضروري أن يوصف القصور القلبي بين الميزانيات العمومية المعتادة من قبل أطباء القلب في التشخيص الأول ، من أجل تحسين توقعاتهم.

الكلمات الرئيسية: فشل القلب ، المعاوضة القلبية ، الفيريتين ، TIBC، CST، نقص الحديد.

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, nous remercions ***ALLAH*** *qui nous a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce travail.*

Ce travail n'aurait pu être effectué sans l'accord, le soutien et l'aide de plusieurs personnes. Nos remerciements vont :

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur Docteur ABES Rachida MCB à l'université de Yahia Fares de Médéa, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous le remercions pour votre sérieux et votre efforts afin de nous aider ; de nous conseiller et de nous orienter, votre ouverture d'esprit, votre rigueur et votre vision de la recherche scientifique, ont été importants pour nous ; que votre compétence scientifiques ont largement contribué à l'évolution de cette étude.

Elle nous est très agréable d'exprimer notre profonde gratitude et reconnaissance pour les précieux conseils qu'elle nous a transmis et pour son suivi.

Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nos ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tout particulièrement :

A notre président de jury DOCTEUR BACHENE Mohamed et les membres de jury Dr. BENAFRI Nadir et Dr. MOUZAOUI F.T d'avoir bien voulu nous faire honneur d'évaluer ce travail, et de l'enrichir par leurs propositions et remarques.

Au ***Dr. SELMANI Ahmed*** *médecin cardiologue au niveau de l'EPH Médéa, il nous a toujours accueillis encouragées et blâmées des fois dans notre travail.*

Votre riche expérience et vos conseils rigoureux nous ont permis d'éclaircir nos idées. Vous nous avez orientées, corrigées et pour la qualité de son suivi de soutien qu'il a bien voulu nous apporter. On a beaucoup appris grâce à vous. Un grand merci pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Au ***Dr. A. MAHJOUBI*** *médecin cardiologue au niveau de l'EPH Médéa, de nous avoir*

Donner les ordonnances et vous avez toujours nous encouragées dans notre travail.

Au ***Mr. RAHMANI Hamza*** *de nous avoir effectuées les dosages de la ferritine dans le laboratoire central de l'EPH Médéa.*

Au ***Dr. LAMALI, Melle S.BAHRIA, Mr. B. BENRABII****,* ***Mr. K.KERMAZLI, Mr.***

Abdenour, Mr. KHLIL CHORFI *et ainsi qu'à tout le personnel médicale et para médicale de l'EPH Médéa pour leur aide et disponibilité.*

Enfin, nous remercions les patients qui ont acceptés de prendre part à notre étude avec grande patience.

Dédicaces

Tout d'abord, je remercie ***« DIEU »*** *créateur de l'univers pour sa grâce et sa générosité dont j'ai pu achever ce travail que je dédié à :*

Ma précieuse mère ***« MAMI Souad »*** *aimable, gentille, honorable et sincère : vous m'avez donné la tendresse, l'amour, le courage d'un seul regard de tes belles yeux et sourires que je me sens rassurée et forte, de jamais oublier de prier pour moi dans ta prière que m'a été toujours ma porte de secours dans toute ma vie. Les mots ne suffisent pas pour vous remercier de tous vos sacrifices, votre soutien infini, de vous parle de mon amour et respect la plus belle maman du monde vous méritez tout le bonheur et santé. Que dieu vous garde pour moi… « Je vous aime trop fort maman ».*

Mon très cher papa ***« Boualem »*** *respectueux et aimable : vous m'avez donné le soutien continu gratuitement depuis ma naissance, je n'oublierai jamais vos sacrifices, votre travail jour et nuit pour qu'on mène une belle vie pleine d'amour et estime. Merci merci mon père « je vous aime beaucoup ».*

Je tiens à remercier mes chers frères, ***Mohamed****,* ***Abderraouf*** *et* ***Kheireddine*** *de m'avoir toujours m'encourager, soutenir et m'aider pendant mon long cursus gratuitement. Que dieu vous garde pour moi. « Je vous aime ».*

Sans oublier ma très chère sœur et son époux, ses enfants ***Mohamed*** *et* ***Mahdi*** *: mon âme sœur et accompagnante de mes aventures et rêves je vous remercie énormément de tous que vous avez fait pour moi et votre soutien amoureux continu.* ***«*** *Je vous aime* ***Iman, Mohamed*** *et* ***Mahdi»***

A mon fiancé « ***Abdennour*** *» votre présence était importante pour achever ce travail que dieu nous accorde pour un meilleur avenir avec mon témoignage d'amour sincère et fidèle.*

Mes très chères tantes : ***Leila****,* ***Atika****,* ***Tamani****,* ***Hakima****,* ***Souhila, Amina*** *et* ***Naima*** *: vous avez toujours été présentes. Merci pour votre soutien et amour.*

Mes chères cousines : ***Soumia****,* ***Djahida****,* ***Hayet****,* ***Nesrine, Meriem*** *et* ***Mounira*** *merci beaucoup pour votre soutien moral et aides.*

Je tiens à remercier mon binôme (copines) ***Soumeya*** *et* ***Sabrina*** *: notre effort ensemble continu nous a aidé de terminer à l'heure en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble. Merci à vous et fière d'être avec vous durant mes années universitaires je vous souhaite tout le bonheur.*

J'espère que je n'ai oublié personne et enfin je peux remercie toute personne de prés ou de loin qui a participé dans ce travail.

Je vous dédié tous ce travail aves tous mes vœux de bonheur, réussite et de santé… merci.

OMARI Manel

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

REVUE BIBILIOGRAPHIQUE

Partie théorique

Chapitre 01 : l'insuffisance cardiaque

I. Définition

II. physiopathologie

II.1. Classification selon les différentes formes cliniques.

1.1.IC droite, gauche, globale.

II.2. **Signes cliniques et fonctionnels.**

2.1.Signes cliniques.

2.2. Signes fonctionnels.

II.3. **Mécanismes compensateurs.**

3.1. Cycle vicieux

Chapitre 02 : métabolisme de fer

I. Physiologie du métabolisme de fer

1. Apport et besoin.
2. Absorption intestinale de fer.
3. Erythrophagocytose et recyclage de fer hémnique.
4. Transport plasmatique de fer.
5. Captation cellulaire en fer.
6. Pertes en fer.
7. Homéostasie du métabolisme de fer.
8. L'hépcidine.

8.1. Rôle de l'hépcidine.

II. Pathologies du métabolisme de fer

1. Anémies microcytaires hypochromes.

2. Les surcharges en fer.

III. Le fer mitochondrial

Chapitre 03 : impact du statut martial chez les insuffisants cardiaques

I. Les conséquences cliniques et pronostiques de la carence en fer dans l'insuffisance cardiaque

1. La carence en fer et l'intolérance à l'effort dans l'insuffisance cardiaque
2. La carence en fer et la dépression dans l'insuffisance cardiaque
3. La carence en fer et le pronostic de l'insuffisance cardiaque

II. La carence en fer et le dysfonctionnement du myocarde et le muscle squelettique

1. Les conséquences d'un métabolisme anormal du fer sur le myocarde
2. Les conséquences d'un métabolisme anormal du fer sur le muscle squelettique

III. La supplémentation en fer chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Conclusion générale

Partie pratique :

I. Introduction

- Objectif de travail

II. Matériels et méthodes

II.1. Le cadre d'étude

II.2. population d'étude

II.3. Méthodes et paramètres étudiés

II.3.1. prélèvement et préparation des échantillons sanguins

II.3.2. méthodes de dosage des paramètres hématologiques

II.3.2.1. Hémogramme

II.3.2.1.b. Numération des globules rouges en (T/L)

II.3.3. méthodes de dosage des paramètres biochimiques du bilan martial

II.3.3.1. dosage de fer sérique

II.3.3.2. dosage de la ferritinemie

II.3.3.3. dosage de la capacité totale de fixation de la transferrine en fer (TIBC)

II.3.3.4. calcule du coefficient de saturation en fer de la transferrine

II.4. données cliniques et para cliniquesdes patients

II.4.1. selon le sexe

II.4.2. selon le statut en fer

II.4.3. selon les sujets anémiques et non anémiques

II.4.4. selon les types de décompensation

II.4.5. selon les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaire

II.4.6. selon le nombre de pathologies associées

II.4.7. selon l'ECG

II.4.8. selon le traitement administré

III. Les signes d'un mauvais pronostic

III.1. Les signes cliniques

III.1.1. L'œdème des membres inferieurs

III.1.2.La dyspnée (NYHA)

III.2. Les signes para cliniques

III.2.1. Selon BBGC/ACFA

III.2.2. Selon FEVG

III.2.3. Selon la prise diurétique

VI. Données biologiques des patients

VI. Discussion

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

A :

- **ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire**
- **ADN : Acide Désoxyribonucléique**
- **ADP : Adénosine Di Phosphate**
- **ANF : Factor Atrial Natriurétique**
- **ANP : Peptide Natriurétique de type A**
- **A.S : Altération Sévère.**
- **ATP : Adénosine Tri Phosphate**
- **AVC : Accident Vasculaire Cérébrale**

B :

- **BBGC : Bloc de Branche Gauche Complet.**
- **BPCO : Branco Pneumopathie Chronique Obstructive**

C :

- **CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine**
- **CF : Carence en Fer**
- **CRP : Protéine C Réactive**
- **CRT : CardiacResyunchronisationTherapy**
- **CSA : Anémie SidéroblastiqueCongénitale**
- **CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine**

D :

- **DC : Débit Cardiaque**
- **DCYTb :DuodenalCytochrome Réductase**
- **DMT : Divalent Metal Transporter**

E :

- **ECG : éléctrocardiographique**
- **EPO : Erythropoïétine**
- **ERO : Espace réactif de l'oxygène**

F :

- **FC : Fonction Cardiaque**
- **Fe : Fer sérique**
- **Fe (II) : Fer ferreux**
- **Fe (III) : Fer ferrique**
- **FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche**
- **FPN : Ferroportine**
- **FRT : Ferritine**

G :

- **GDF 15 : GrowthDifferenciation Factor 15**
- **GR : Globules Rouges**

H :

- **Hb : Hémoglobine**
- **HCP1 : Heme Carrier Protein**
- **Hct : Hématocrite**
- **HIF1 : Facteur Transcriptionnel Sensible à l'Hypoxie**
- **HO : Hème Oxygénase**
- **HTA : Hypertension Artérielle**

I :

- **IC : Insuffisance Cardiaque**
- **IEC/ARII : Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion/anti aldostérone II**
- **IL1 : Interleukine 1**
- **IL6 : Interleukine 6**
- **IM : Infarctus du Myocarde**
- **IV : Intra Veineuse**
- **IVG : Insuffisance Ventriculaire Gauche**

M :

- **M.A : Modérément Altérée**

- **MI : Membres Inferieurs**
- **MO : Moelle Osseuse**

N :

- **NTBI : Non TrasferrinBoundIron**
- **NYHA : New York Heart Association**

O :

- **OAP : Œdème Aigu des Poumons**
- **OG : Oreillette Gauche**
- **OMS : Organisation Mondiale de la Santé**

P :

- **PA : Pression Artérielle**
- **PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique**
- **POG : Pression de l'Oreillette Gauche**
- **PM : Poids Moléculaire**

S :

- **SRE : Système Réticulo-Endothélial**

T :

- **TF : Transferrine**
- **TFR1 : Récepteur de le la Transferrine**
- **TGF β : transforming growth factor**
- **TIBC : Capacité Totale de la fixation de la Transferrine**
- **TNF α : TumorNecrosis Factor**

V :

- **VG : Ventricule Gauche**
- **VGM : Volume Globulaire Moyen**

Liste des figures

- **Figure 01 : schéma représente le cercle vicieux du mécanisme physiopathologique de l'IC.**
- **Figure 02 : mécanisme d'absorption du fer alimentaire par les entérocytes duodénaux.**
- **Figure 03 : représentation schématique d'un macrophage et des différentes étapes d'érythrophagocytose et de recyclage du fer héminique.**
- **Figure 04 : représentation d'un récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire.**
- **Figure 05 : acquisition du fer par les précurseurs érythropoitiques**
- **Figure 06 : boucle de régulation de la production hépatique d'hépcidine et de la quantité de fer circulant.**
- **Figure07 : implication de l'hépcidine dans les maladies liées à des désordres du métabolisme du fer.**
- **Figure 08 : schéma de l'érythropoïèse.**
- **Figure 09 : physiopathologie des anémies inflammatoires.**
- **Figure 10 : répartition des patients en fonction**

Liste des tableaux

- **Tableau 1 : les signes cliniques des différents types de l'IC.**
- **Tableau 2 : les signes fonctionnels des différents types de l'IC.**
- **Tableau 3 : les aliments riches en fer.**
- **Tableau 4 : apports nutritionnels conseillés en fer (mg / jour).**
- **Tableau 5 : constituants influençant la biodisponibilité du fer.**
- **Tableau 6 : pertes journalières de fer (mg) pour différentes catégories d'âge.**
- **Tableau 7 : valeurs normales de la ferritine chez un sujet sain.**
- **Tableau 8 : valeurs anormales de la ferritine chez un sujet qui a une décompensation cardiaque.**
- **Tableau 9 : les normes de CST chez un sujet qui a une décompensation cardiaque.**
- **Tableau 10 : résultats biologiques des patients.**
- **Tableau 11 : patients représentant l'anémie avec ou sans carence martiale.**
- **Tableau 12 : répartition des patients selon le statut en fer.**
- **Tableau 13 : âge des patients inclus dans notre étude.**
- **Tableau 14 : sexe des patients inclus dans notre étude.**
- **Tableau 15 : les différents types de décompensation cardiaque.**
- **Tableau 16 : les antécédents et les facteurs de risques cardiovasculaires.**
- **Tableau 17 : la répartition des patients selon les antécédents et les facteurs de risques cardiovasculaires associés à une carence martiale ou non / à une anémie ou non.**
- **Tableau 18 : ECG à l'admission.**
- **Tableau 19: traitement administré aux patients.**
- **Tableau 20 : la répartition des patients selon l'œdème des MI avec ou sans carence martiale.**
- **Tableau 21 : la répartition des patients selon les stades de la dyspnée(NYHA).**
- **Tableau 22 : la répartition des patients selon les stades de la dyspnée avec ou sans carence martiale.**
- **Tableau 23: la répartition des patients selon le BBGC ou ACFA avec ou sans carence martiale.**
- **Tableau 24 : la répartition des patients selon FEVG avec ou sans carence martiale.**
- **Tableau 25 : la prise de diurétique des patients avec ou sans carence martiale.**

- **des résultats de l'ECG.**

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Introduction générale

Le cœur a des fonctions qui sont principalement celles de recevoir le sang du système veineux, de le délivrer aux poumons où il sera oxygéné puis d'éjecter ce sang oxygéné vers l'ensemble des tissus de l'organisme.Suite à un état pathologique, ces fonctions peuvent être altérées. En réponse à cela, l'organisme met en place un système compensatoire, qui une fois dépassé, laisse place à un état physiopathologique où le cœur est incapable d'assurer ces fonctions afin de satisfaire aux besoins de l'organisme. Cet état est connu sous la dénomination « insuffisance cardiaque »(IC).Sa prévalence est estimée à 1 à 2 % dans les pays développés (environ 1 130 000 personnes en France), et augmente fortement après 75 ans, chez des patients souvent polypathologiques. Par ailleurs, du fait du vieillissement de nos populations, cette prévalence sera en augmentation dans les années à venir(1).

En Algérie, Il y a une méconnaissance de la prévalence et même de la maladie aucune enquête nationale n'a été réalisée à ce jour.Alors que des cardiologues algériensdéplorent d'alerter les pouvoirs publics sur la gravité de cette maladie et la nécessité de la mise en place d'un programme pour sa prise en charge.

Le rôle du déficit en fer dans l'insuffisance cardiaque est un sujet relativement récent dans la littérature, lié au regain d'intérêt porté à l'anémie chez ces patients. En effet, 25-40 % des patients insuffisants cardiaques présentent une anémie, qui est associée à une diminution de la capacité d'effort et de la qualité de vie, ainsi qu'à un risque accru d'hospitalisation et un risque doublé de mortalité(2). Il n'est cependant pas certain que ce soit l'anémie elle-même qui influence le pronostic, celle-ci pouvant simplement être le reflet d'une maladie plus sévère.

Plusieurs études d'intervention ciblant l'anémie chez des patients anémiés et souffrant d'IC ont échoué et même abandonnées(3).Certains groupes de recherche se sont intéressés cependant au traitement du déficit en fer dans l'IC, la carence martiale étant une des principales causes d'anémie chez ces patients,et, qui plus est, un facteur de mauvais pronostic. En effet, un déficit en fer, avec ou sans anémie, chez les patients (4) souffrant d'IC avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) diminuée, est associé à une augmentation de l'intolérance à l'effort, exprimée par le stade de la New York Heart Association (NYHA), du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque, et même possiblement du taux de mortalité(5).

Des études récentes indiquent l'existence fréquente (5 à 21 % des cas) chez l'insuffisant cardiaque d'une carence martiale, qui pourrait avoir des conséquences négatives sur la fonction myocardique, indépendamment de toute anémie. L'essai multicentrique international FAIR-HF (pour *ferinjectassessment in patients withirondeficiency and chronicheartfailure*) a été organisé pour évaluer l'intérêt clinique sur ce terrain d'une supplémentation en fer par voie intraveineuse (IV) (6).

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil biologique du statut en fer chez des patients atteints d'IC avec décompensation cardiaque et d'essayer de répondre à 3 questions majeures : i) si la carence en fer (indépendamment de l'anémie) est plus fréquente chez un IC avec décompensation cardiaque ? ii) si le fer sérique peut être considéré comme un biomarqueur prédicteur de décompensation cardiaque chez ces patients ? et enfin iii) si une supplémentation en fer par voie intraveineuse peut-elle réellement rétablir les mécanismes de décompensations chez un IC.

Ce travail, se décline en 2 grandes parties : la première comporte 3chapitres, dont le premierdéfini le syndrome de l'insuffisance cardiaque, ses facteurs de risque et son pronostic. Le second chapitre rappellele métabolisme de fer et le rôle que peut jouer dans l'organisme notamment le muscle cardiaque et squelettique.Et enfin le troisième chapitre met l'accent sur l'impact de la carence en fer chez les patients IC.

La seconde partie du travail, concerne les résultats obtenus de notre étude, suivis d'une discussion générale, une conclusion et des perspectives.

CHAPITRE 01 INSUFFISANCE CARDIAQUE

I. Définition :

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie comme une défaillance des fonctions cardiaques, ce qui provoque une diminution de la perfusion sanguine de l'ensemble des organes du corps. Lecœur est incapable d'assurer dans les conditions normales le débit sanguin nécessaire auxbesoins métaboliques et fonctionnels des différents organes.La pression intra vasculaire augmente en amont du cœur, ce qui se traduit par uneaccumulation de liquide dans les membres inférieurs et dans les poumons au repos.Tout excèschronique ou aigu de la charge de travail et toute diminution chronique ou aiguë de laperfusion coronaire peut entraîner une dysfonction du ventricule gauche aboutissant, enquelques heures ou en plusieurs dizaines d'années, a une insuffisance cardiaque.

Par ailleurs la décompensation cardiaque peut se définir comme un concept de l'insuffisance cardiaque, où l'insuffisant cardiaque doit être asymptomatique au stade fonctionnel II de la dyspnée.Au cours de la décompensation, l'apparition des signes de congestion (œdème pulmonaire OAP, œdème des membres inferieurs MI) sur le plan clinique au repos pour des faibles efforts chez ces patients qui sont dans des stades plus avancés de la dyspnée stade III et IV.

II. Physiopathologie

II.1. Etiologie

L'insuffisance cardiaque apparaît essentiellement chez les personnes d'âge avancé porteuses d'une maladie cardiaque tels un infarctus du myocarde, une pathologie d'une valve cardiaque. des troubles du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance respiratoire chronique et les maladies fibrosantes du poumon(7).

II.2. Les types de l'insuffisance cardiaque :

Il existe plusieurs types d'insuffisance cardiaque

II.2.1. Insuffisance cardiaque gauche :

Représente l'incapacité du ventricule gauche à apporter un débit sanguin suffisant pour remplir les besoins de l'organisme, en cas d'effort puis au repos. Elle se caractérise par des difficultés respiratoires avec une accumulation de fluides dans les poumons. Plusieurs

facteurs peuvent en être la cause, en particulier l'hypertension artérielle, les troubles coronariens (infarctus, angine de poitrine...)et le rétrécissement de la valve aortique(8).

II.2.2. Insuffisance cardiaque droite

Elle se définit par une faiblesse du ventricule droit qui peine à pomper le sang et se traduit par l'accumulation de liquide dans les jambes et les chevilles, un gonflement du ventre, des sensations de lourdeur et des problèmes digestifs et hépatiques. Les causes sont multiples : maladie pulmonaires chroniques, séquelles de tuberculose, Hypertension artérielle, etc(9).

II.2.3. Insuffisance cardiaque globale :

Elle correspond à l'association des symptômes caractéristiques d'une insuffisance ventriculaire gauche et droite(10

a. Les signes cliniques :

	Droite	Gauche	Globale
Signes cliniques	▪ diminution du DC ▪ diminution de la PA ▪ augmentation de la PV ▪ diminution de la PA ▪ diminution de la ▪ perfusion tissulaire ▪ fatigue ▪ œdème périphérique	▪ augmentation de la ▪ pression de remplissage ▪ du VG ▪ augmentation de la ▪ pression capillaire ▪ pulmonaire ▪ suffusion de sérosités ▪ dans les alvéoles (si ▪ PCP>15-20 mm Hg) ▪ œdème pulmonaire	▪ œdème des MI ▪ jugulaire distendues ▪ gros foie ▪ ascite ▪ aspect fatigué ▪ souffle court/tachypnée ▪ aspect de malnutrition ▪ PA baisse ▪ pâleur/cyanosedes extrémités ▪ tachycardie/ACFA ▪ épanchement pleural ▪ râles crépitant aux bases ▪ souffle d'IM

Tableau I : les signes cliniques des différents types d'IC(6).

b. Les signes fonctionnels

	Gauche	Globale
Signes fonctionnels	**NYHA I**: dyspnée pour des efforts importants inhabituels le patient n'a aucune gêne dans la vie courante. **NYHA II** : dyspnée pour des efforts importants habituels tels que marche rapide ou en cote, montée des escaliers (>2 étages). **NYHA III** : dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que marche normale en terrain plat montée des escaliers (= 2 étages). **NYHA IV** : dyspnée permanente de repos.	▪ dyspnée (effort/décubitus). ▪ Vertiges. ▪ douleurs thoraciques. ▪ palpitations. ▪ perte d'appétit.

Tableau II :les signes fonctionnels des différents types d'IC(6).

III. Mécanismes compensatoires :

La mise en jeu des mécanismes compensatoires permet un état d'équilibre une restauration de la fonction cardiaque antérieure.Cependant, l'activation prolongée de ces mécanismes conduit à l'épuisement de leurs effets favorables. La dilatation VG aboutit progressivement à un amincissement et fibrose des parois, et la libération d'ANP devient insuffisante, A ce stade, la stimulation des récepteurs B adrénergique par les catécholamines permet de maintenir le débit cardiaque, mais le cœur va perdre progressivement son aptitude à répondre à la stimulation des catécholamines.Le cercle vicieux de l'IC rend son pronostic d'autant plus sombre est élucidé voir schéma(12).

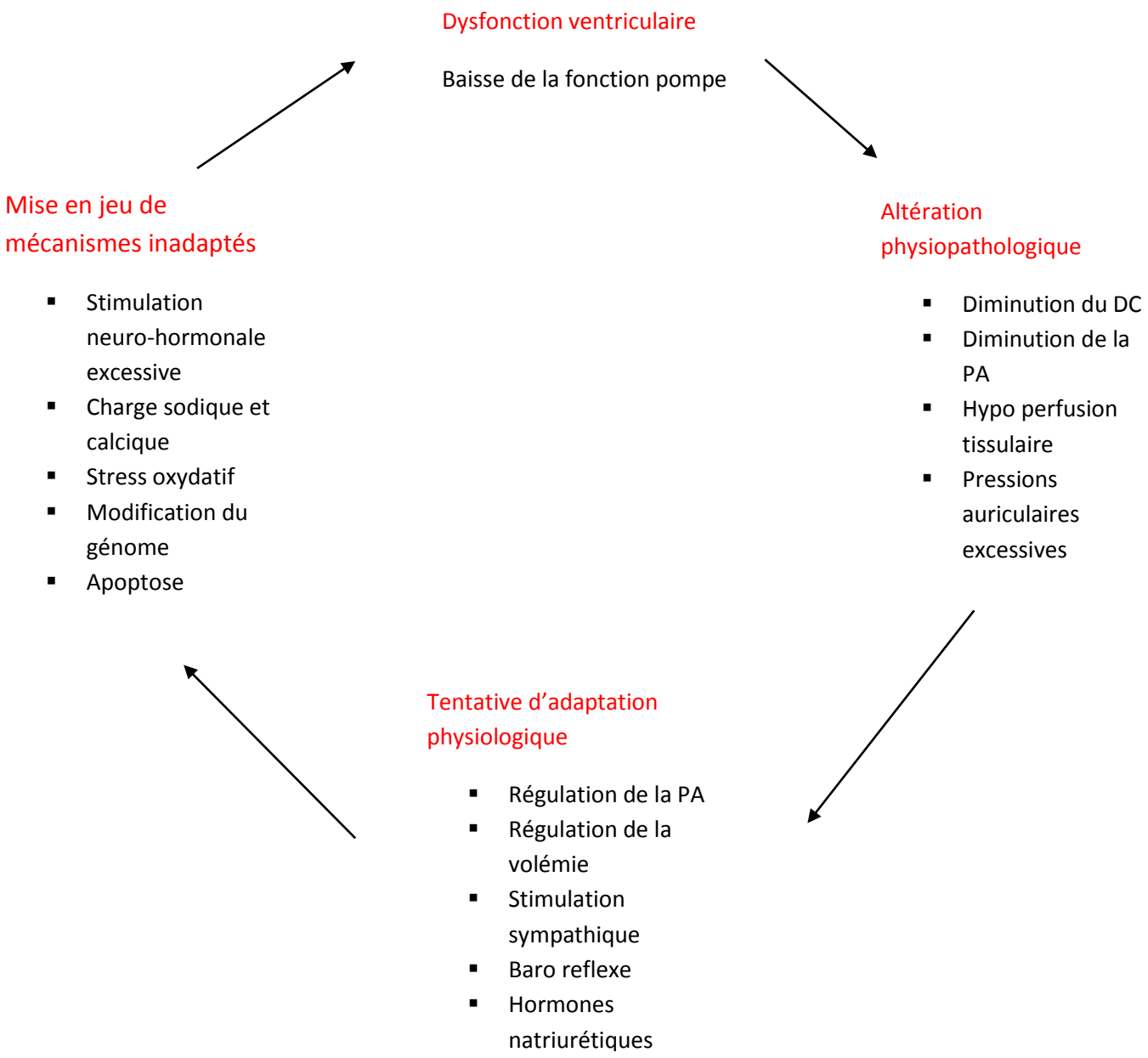


Figure 01 : Schéma représente le cercle vicieux du mécanisme physiopathologique de l'IC(12).

L'IC est une maladie évolutive, au début, malgré des lésions cardiaques organiques, elle reste insidieuse asymptomatique, grâce à la mise en jeu de mécanisme compensateurs hémodynamiques et neuroendocrines.

La diminution de la capacité d'éjection du VG pendant la systole entraine:

- Augmentation des pressions intra cavitaires, de la force de contraction VG, secondaire à l'étirement des fibres myocardiques.

- Activation du système sympathique, qui accélère la FC, augmente le pouvoir contractile des fibres myocardiques, mais provoque une vasoconstriction périphérique.

Ces mécanismes ont des effets secondaires : dilatation VG, vasoconstriction périphérique augmentant la dépense énergétique, donc, augmentation de l'épaisseur pariétale pour répartir la surcharge de travail sur un plus grand nombre de cellules.

D'autres part, l'augmentation de POG stimule les barorécepteurs et provoque la sécrétion de ANF qui inhibe la libération de noradrénaline et exerce un effet natriurétique et vasodilatateur directs pour diminuer le travail des cellules(12).

VI. L'évaluation du pronostic :

Malgré les progrès importants de la thérapeutique, l'insuffisancecardiaque reste une affection grave grevée d'une lourde mortalité.Les patients décèdent dans environ la moitié des cas d'insuffisance cardiaque progressive et terminale.

L'évaluation du pronostic est une étape fondamentale dans la priseen charge de l'insuffisant cardiaque, notamment pour les patientsles plus jeunes susceptibles de bénéficier d'une transplantationcardiaque. Les progrès thérapeutiques peuvent stabiliser despatients porteurs de cardiopathie sévère pendant plusieurs années,permettant ainsi de retarder le moment éventuel d'unetransplantation. Le jugement clinique reste primordial mais il estimportant de disposer d'un certain nombre de marqueurs objectifset de pouvoir s'appuyer sur différents paramètres de sévérité. Ceciest particulièrement vrai pour les patients atteints d'unecardiopathie sévère qui semblent bien stabilisés sous traitementmédical. De nombreux facteurs sont considérés comme desmarqueurs indépendants de gravité(13).

a. Facteurs cliniques :

Le jugement clinique reste fondamental malgré ses limites, laclassification de la NYHA est utile pour stratifier les patients : lespatients en stade IV ont un très mauvais pronostic à court terme ainsi que l'œdème des MI est un autre signe clinique du mauvais pronostic. La persistance d'un galop ou de signes d'insuffisance ventriculaire droite ou gauche sont des éléments de gravité(13).

b. Facteurs para cliniques :

La fraction d'éjection, marqueur imparfait de la fonction ventriculaire globale, est un des paramètres les plus prédictifs du pronostic. Ainsi, dans l'étude V-HeFT-I, la valeur moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était de 28 % ; les patients ayant une FEVG inférieure à 28 % avaient une mortalitéannuelle de 22 % contre 13 % pour les autres patients. Cependant, lorsque l'analyse est réalisée chez les patients les plus graves (stades III et IV de la classification de la NYHA) ou chez les patients ayantune fraction d'éjection inférieure à 25 %, la valeur de la FEVG pourrait être moins discriminante dans le pronostic. Chez ces patients, la fraction d'éjection du ventricule droit au repos pourrait être plus discriminante, mais cette mesure reste encore difficile. Le degré de dilatation ventriculaire gauche, témoignant de l'ampleur du processus de remodelage ventriculaire, est aussi un facteur péjoratif indépendant(13).

CHAPITRE 02 MÉTABOLISME DU FER

« On a beau avoir une santé de fer, on finit toujours par rouiller. »

I. PHYSIOLOGIE DE MÉTABOLISME DE FER

Le fer est un élément indispensable à la survie des organismes, il joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques, son métabolisme se fait en cercle clos entre les différents compartiments avec des entrées et des pertes minimes et équilibrées.

Le stock en fer dans l'organisme varie tout au long de la vie, de 260 à 280mg à la naissance, il va s'éxpandre jusqu'à atteindre 3 à 4g chez l'adulte.

I.1. Apports et besoins :

Les apports en fer de l'organisme sont alimentaires, ils dépendent de sa biodisponibilité pour l'absorption digestive(14).

Le fer apporté par l'alimentation peut se trouver sous deux formes, le fer héminique, et le fer non héminique. (tableau1).

ALIMENT	teneur en fer en mg/100g de nourritu
Leveurs de bière sèche	18
Poudre de cacao sans sucre	12
Foie de mouton	11
Lentille cru sèche	8
Jaune d'œuf	6,5
Germes de blé, pistache, soja	8
Persil, haricot blanc, pois cassé	6
Noix, épinard, datte	3
Poissons, fruits de mer, dinde, veau	2
Lait de vache	0,04

Tableau III: les aliments riches en fer

La biodisponibilité du fer dépend de la nature des substances qui sont contenues dans les aliments, certaines favorisent l'absorption d'autres la freinent. Par exemple, la vitamine C stimule l'absorption du fer, alors que le café, le thé et certaines fibres alimentaires, gênent son absorption. (Tableau II)(15).

Catégories	Apports nutritionnels conseillés (mg/j)	
Nourrissons		7
Enfants	1-9 ans	7
	10-12 ans	10
Adolescents 13-19 ans	Garçons	13
	Filles	16
Adultes	Hommes	9
	femmes menstruées	16
	femmes enceintes	30
	femmes allaitants	10
	femmes ménopausées	9

Tableau IV: apports nutritionnels conseillés en fer (mg/jour) (15).

I.2. Absorption intestinale du fer

I.2.1. les formes chimiques du fer :

Le fer se présente dans l'organisme sous de formes moléculaires :

- **Le fer héminique :** à l'état ferreux **Fe(II)**, présent uniquement dans les aliments d'origine animale. Il correspond au fer des hémoprotéines, essentiellement de l'**Hb** et de la myoglobine. Sa biodisponibilité est de 25%.
- **Le fer non héminique :** à l'état ferrique **Fe(III),** présent à la fois dans les aliments d'origine animale et dans ceux d'origine végétale. Sa biodisponibilité est de 5%.

Le fer héminique est nettement mieux absorbé que le fer non héminique du fait qu'il représente environ les deux tiers du fer absorbé alors qu'il ne constitue qu'un tiers des apports(16). L'absorption du fer est influencée par d'autres constituants qui sont représentés dans le tableau III (17).

Interaction	Substance	Aliments	Influence sur
Inhibiteurs de l'absorption	poly phénols	thé, café, cacao ….	fer non héminique
	phytates	son, avoine et aliments riches en fibres….	
	vitamine A	viande et produits laitiers	
	calcium	sel, fromage, lait ….	fer héminique et non héminique
Activateurs de l'absorption	vitamine C	fruits frais : cerise, kiwi agrumes légumes frais : épinard persil	fer non héminique
		viandes, poissons et volailles….	

Tableau V: constituants influençant la biodisponibilité du fer.

I.2.2. Les mécanismes de l'absorption du fer

I.2.2.1. Lieu de l'absorption

Les entérocytes des villosités du duodénum et de la partie proximale du jéjunum sont responsables de la quasi-totalité de l'absorption du fer héminique, lié au noyau hème, et non héminique. Ces entérocytes sont issus de la maturation et de la migration de cellules souches multipotentes situées dans les cryptes duodénales(18).

I.2.2.2. Mécanismes de l'absorption

Pour passer de la lumière intestinale au plasma, le fer doit traverser la membrane apicale et basolatérale de l'entérocyte (figure1). Il est important de bien séparer la phase de captation de fer dans la lumière digestive par l'entérocyte de celle de libération du fer dans le plasma, ces deux événements pouvant se trouver dissociés(19).

a. Passage de fer à travers le pole apicale

Le fer non héminique solubilisé grâce au PH acide de l'estomac, est présent dans la lumière digestive sous forme de Fe(III). Il est alors réduit sous l'action d'une réductase ancrée dans la membrane apicale de l'entérocyte **duodenal Cytochrome Réductase (DCYTb)**. Le fer(II) est ensuite transporté à travers la membrane grâce au Co-transporteur apical **Divalent Metal Transpoter(DMT1)**.

Un autre mécanisme permettant l'absorption du fer non héminique ferait intervenir un complexe mucines-integrine-mobilferrine(20).

La captation du fer héminique pourrait faire intervenir **Heme Carrier Protein (HCP1)**, un récepteur qui permettrait l'internalisation de l'hème. Ce dernier est clivé par une enzyme **Hème Oxygénase (HO-1)**, le fer est ensuite libéré dans l'entérocyte.

L'absorption de l'hème est plus efficace que l'absorption du fer inorganique(19).

b. Transport et devenir du fer à l'intérieur de l'enterocyte

Le potentiel toxique de ce métal suggère qu'il soit complexé à de petites molécules ou à des protéines chaperonnes. Après capture, le fer peut être dirigé soit vers **la ferritine(FRT)** ou les protéines de l'entérocyte qui l'utilisent comme cofacteur inorganique ; soit vers le pole basal de l'entérocyte.

Dans le premier cas, le fer absorbé sera perdu lors de la desquamation entérocytaire naturelle alors que dans le second, il sera disponible pour être transféré vers la circulation générale(20).

c. Passage de fer à travers le pole basolatérale vers le plasma

La libération du fer vers la circulation générale enrôle deux protéines (figure1). La première nommée **Ferroportine (FPN)**, exprimée aussi dans les macrophages et responsable du transport du **Fe(II).** Toutes fois, exprimée seule au pole basal entérocytaire, elle ne serait pas suffisante pour assurer la sortie du fer. Ce mécanisme nécessiterait l'activité d'une seconde protéine, une ferroxydase, représentée par l'héphaestine, protéine membranaire indispensable

pour oxyder le **Fe(II)** en **Fe(III)** avant d'être transféré et capté par **Transferrine(Tf)** plasmatique pour la distribution aux cellules de l'organisme (fig2) (18).

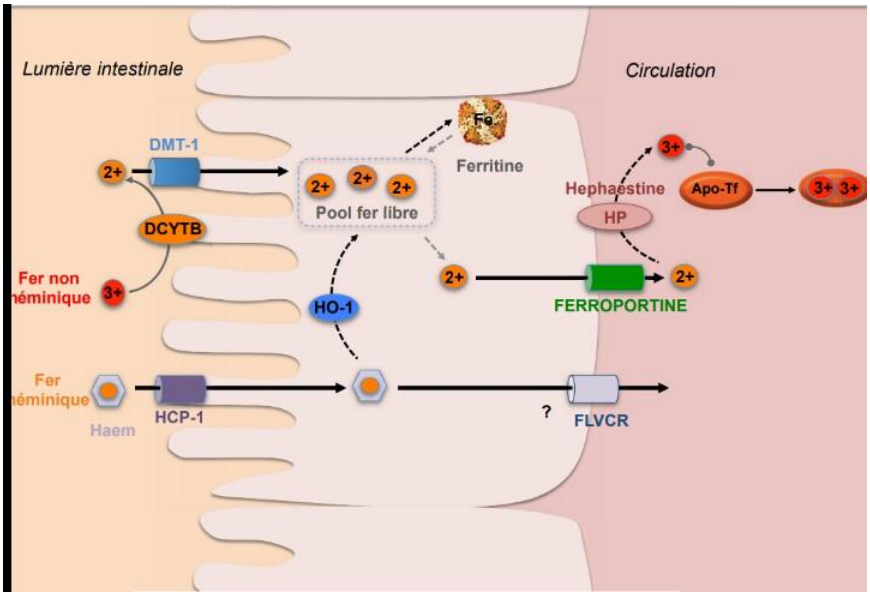


Figure 2 : mécanisme d'absorption du fer alimentaire par les entérocytes duodénaux.

I.3. Erythrophagocytose et recyclage de fer héminique

Les érythrocytes circulants ont une demi-vie d'environ 120 jours. Chez l'homme, elles sont éliminées par les macrophages tissulaires de la **Moelle Osseuse (MO),** de la rate et dans une moindre mesure par les cellules de Küpffer du foie (hémolyse physiologique). Ce processus appelé aussi erythrophagocytose, permet de recycler efficacement le fer héminique et contribue largement aux apports en fer nécessaires à l'érythropoïèse (20 à 25 mg/jour) (fig3) (21).

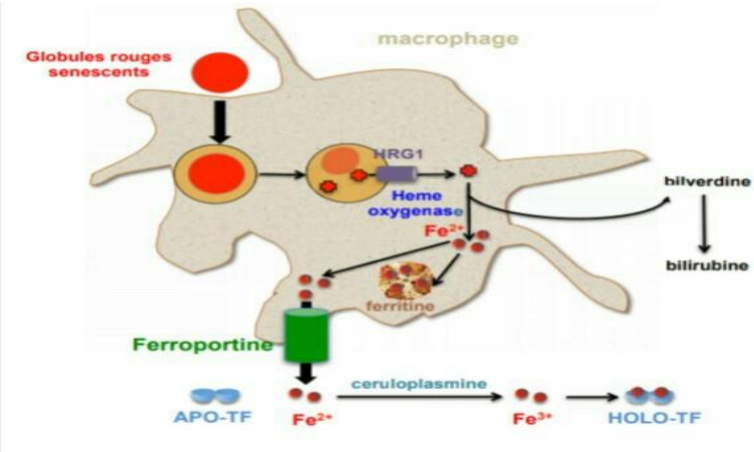


Figure 3 : représentation schématique d'un macrophage et des différentes étapes du processus d'erythrophagocytose et de recyclage du fer héminique (18).

Le plasma apporte le fer aux cellules qui y présent sous forme liée à la **Tf** qui le véhicule sous forme de **Fe(III).**deux atomes de fer peuvent être véhiculés par chaque molécule de **Tf**.

La concentration de fer plasmatique est de 12 à 25 µm.

La **Tf** est majoritairement synthétisée par le foie sous forme d'apotransferrine, le fer étant associé à la **Tf** secondairement, il y aura l'apparition de la **Tf** di ferrique et la **Tf** mono ferrique. Toutefois, à l'état normal ; la **Tf** est incomplètement saturée puisque seuls 30 à 45% des sites potentiels de liaison au fer de la **Tf** plasmatique (2 à 4g/L) sont occupés par du fer. Lorsque la saturation de la **Tf** augmente, le fer non lié à la **Tf** se lié à des molécules de faible **PM** (citrate, **ADP**…) (17).

Une forme particulière de ce fer appelée fer plasmatique réactif, non encore caractérisée chimiquement, est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène susceptibles d'induire des lésions moléculaires(18).

L'haptoglobine et l'hemopexine peuvent véhiculer le fer en liant respectivement l'**Hb** et l'hème plasmatiques. Cette capacité permet d'éviter une toxicité liée à la présence de ces composés dans le plasma, notamment lors du phénomène d'hémolyse(6).

I.5. Captation cellulaire du fer

La captation du fer-Tf plasmatique par les cellules fait intervenir le**(TFR1)**. Une glycoprotéine de 190 kDa, issue du gène **TfRc** situé sur le chromosome 3, constituée de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures et exprimée à la membrane cellulaire ou elle joue le rôle de récepteur pour la **Tf (figure 3)**. Environ 70% à 80% des **TfR1** sont situés au niveau des précurseurs médullaires érythroblastiques. (fig4)(19)(22).

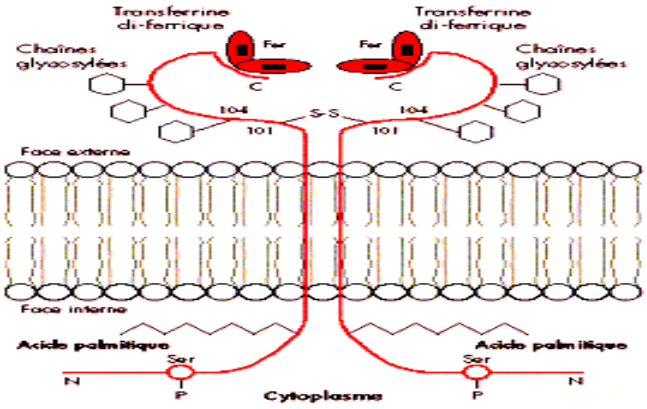


Figure 4 : Représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire.

Le complexe Tf-TfR1 est internalisé au cours d'un processus d'endocytose, le **PH** abaisse au sein de vésicules et permet la libération du fer, celui-ci sera alors exporté vers le cytoplasme grâce au **DMT1**, cet export du fer nécessite une conversion du **Fe(III)** libéré de la **Tf** en **Fe(II),** celle-ci fait intervenir la protéine (**STEAP3**) qui est une ferriréductase(19). Par la

suite, la vacuole d'endocytose transite vers la surface cellulaire et fusionne à nouveau avec la membrane plasmique, permettant le détachement de l'apotransferrine et le recyclage des **TfR1(11).** (fig5).

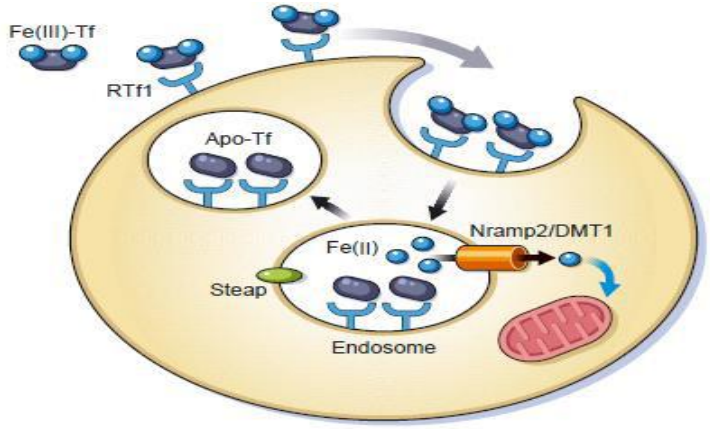


Figure 5 : Acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques(22).

Le fer non lié à la **Tf (*Non-Transferrin Bound Iron)*** [**NTBI**] peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la **Tf** est supérieure à 80 %, et ce **NTBI** serait capté par une voie indépendante du **TfR**. Un gène candidat (*SLc39a14*) code la protéine **ZIP14** qui assure cette fonction. Son expression hépatique prédominante pourrait participer à l'aggravation de la surcharge en fer hépatique(19).

I.6. Pertes en fer

Les mouvements du fer dans l'organisme se font selon des voies qui ont peu d'échanges avec le milieu extérieur. Seuls 1 à 2 mg sont absorbés et excrétés chaque jour. Les pertes sont pour les deux tiers liées à la desquamation des cellules du tractus gastro-intestinal. Pour le reste, de la desquamation des cellules de l'épiderme. L'élimination urinaire est très faible ; l'élimination sudorale est négligeable(14).

Chez l'homme, les pertes sont estimées à environ 1 mg/j.

Chez la femme, elles sont plus élevées du fait des hémorragies menstruelles : 35 mg/cycle. Pour tout saignement chronique majore y'a une perte de fer puisqu'un millilitre de sang total contient 0,5 mg de fer.

Chez l'adulte, la principale cause des anémies par carence en fer est due à un saignement chronique, soit d'origine gynécologique soit d'origine digestive **(Tableau VI) (17).**

Catégorie	Age (ans)	mg/jour	Catégorie	mg/jour
Enfants	0,25-1	0,77	Homme adulte	0,98
	1 - 6	0,49	Femme adulte	
	2 - 6	0,56	- menstruation	1,36
	6 -12	0,94	- ménopause	0,77
Garçons	12 -16	1,46	- allaitantes	1,05
Filles	12 - 16	1,73		

Tableau VI : Pertes journalières de fer (mg) pour différentes catégories d'âge.

7. Homéostasie du métabolisme de fer :

L'organisme ne possède pas de voies physiologiques d'excrétion du fer en excès. Le **Fer(II)** de l'organisme est essentiellement régulé au niveau de l'absorption intestinale, afin d'assurer la stabilité du stock. Cependant, les mécanismes de régulation sont différents selon le tissu de stockage, tel que le tissu hépatique et la moelle osseuse (**MO**) (20).

8. Hepcidine :

L'hepcidine est un petit peptide hormonal produit par le foie, distribué dans le plasma et excrété par les urines. Ce peptide constitue le régulateur central de l'équilibre du fer dans l'organisme. Il agit en contrôlant l'absorption intestinale de fer et la réutilisation de ce dernier par le système réticulo-endothélial (27).

8.1. Mode d'action :

L'hepcidine agit en empêchant l'export du fer des entérocytes, site de l'absorption intestinale du fer alimentaire, et des macrophages, site de recyclage du fer de l'hémoglobine. Pour cela, l'hepcidine se lie à l'exportateur du fer présent à la membrane de ces cellules, la ferropotine, en induisant son internalisation et sa dégradation (fig. 6) (27).

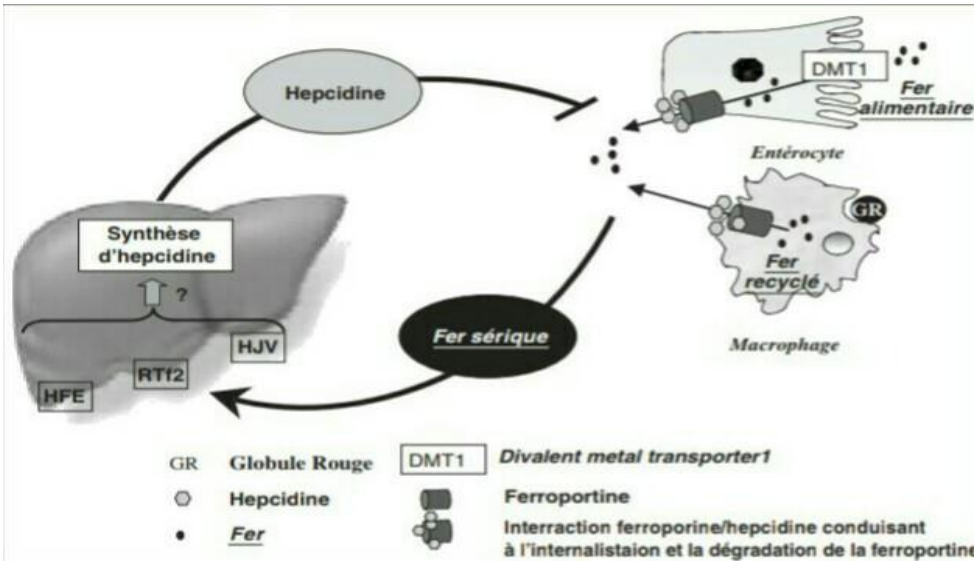


Figure 6 : Boucle de régulation de la production hépatique d'hepcidine et de la quantité de fer circulant (27).

8.2. Rôle de l'hepcidine :

Limiter la quantité de fer dans l'organisme, la production d'hepcidine est augmentée par le fer permettant de limiter l'accumulation du métal qui peut produire les lésions tissulaires irréversibles en favorisant la production de radicaux libres. A l'inverse, l'hepcidine est diminuée dans toutes les

situations nécessitant une quantité accrue de métal comme les situations de déficit en fer, d'anémie, et de l'hypoxie. Ainsi, l'hepcidine se présente –t-elle comme le « ferrostat » de notre organisme permettant d'ajuster la quantité de fer aux demandes de l'organisme(27).

Il est aujourd'hui bien démontré qu'un certain nombre de pathologies sont directement associées à la dégradation de la production de peptide ,avec, d'une part, les maladies de surcharge en fer, associées à un défaut de production d'hepcidine, et d'autre part, les anémies de l'inflammation avec des taux trop élevés d'hepcidine (fig. 7).

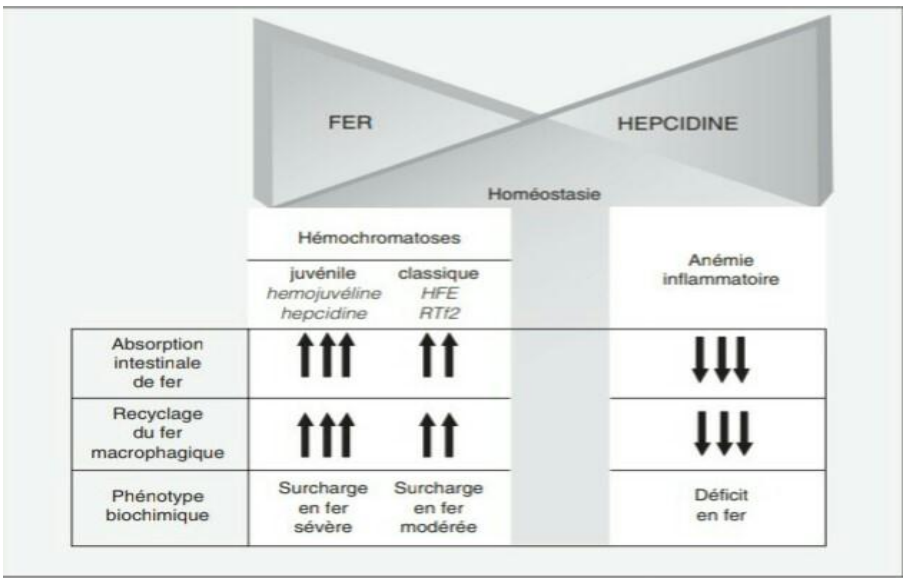


Figure 7 : implication de l'hepcidine dans les maladies liées à des désordres du métabolisme du fer(23).

8.2.1. Hepcidine et inflammation-infection :

L'hepcidine est très fortement induite dans les situations d'infection et d'inflammation faisant de cette molécule un bon candidat pouvant rendre compte de l'hyposidérémie et de l'anémie que l'on retrouvent souvent associées aux syndromes inflammatoires, infectieux et cancéreux, connues sous le nom d'anémie chronique inflammatoire ou anémie de l'inflammation. En effet, les signes cliniques de cette anémie qui sont une diminution du fer sérique, une rétention du fer dans les macrophages et une augmentation de l'absorption intestinale de fer, sont tous compatibles avec une augmentation de l'hepcidine. De fait, la térébentine (qui déclenche une inflammation locale aigue) administrée à des souris déficientes en hépcidine, n'entraine plus de diminution du fer sérique. Chez plusieurs patients développant une anémie chronique inflammatoire, des taux élevés d'hepcidine ont été détectés. Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle central dans l'induction du gène hepcidine à l'inflammation, en particulier les cytokines **IL-1** et **IL-6(27)**.

8.2.2. Hepcidine et érythropoïèse :

Toutes les situations qui augmentent les besoins en fer, en particulier la stimulation de l'érythropoïèse, répriment l'expression du gène de l'hepcidine. L'hypoxie réprime de l'hepcidine, en partie grâce à un site de fixation de **HIF1-alpha** dans le promoteur. Il a été proposé que **GDF 15**, cytokine qui appartenant à la famille de **TGFβ** et synthétisée par les érythroblastes matures, puisse réprimer l'expression de l'hepcidine. La répression de l'hepcidine dans la dysérythropoése est à l'origine d'une augmentation de l'absorption intestinale et du développement d'une surcharge en fer(27).

II- Pathologies du métabolisme de fer :

L'altération du métabolisme de fer conduit soit à des déficits menant à des anémies microcytaires ; soit à des surcharges donnant des hémochromatoses(23).

1. Anémies microcytaires hypochromes :

1.1. Définition :

Selon l'**OMS**, l'anémie est définie comme diminution de la quantité d'Hb au-dessous de :

_ **13 g/dl** chez l'homme ;

_ **12 g/dl** chez la femme adulte ;

_ **11 g/dl** chez la femme enceinte ;

Elle est dite microcytaire lorsque le volume globulaire moyen **VGM** <80 fl chez l'adulte(23).

1.2. Classification :

En se basant sur les résultats du bilan martial, on distingue plusieurs types d'anémies microcytaires, qui sont classées selon le logigramme suivant :

1.2.1Anémie microcytaire hyposidérémique :

1.2.1.1. Anémie ferriptive : par carence vraie

a. Mécanismes :

Cette anémie s'installe très lentement et progressivement, souvent sur plusieurs mois. Elle est longtemps bien tolérée.

La carence en fer se traduit d'abord par : une diminution des réserves, donc par une diminution de la ferritine. L'épuisement des réserves est suivi de la baisse du taux de fer sérique, l'augmentation compensatrice de la transferrine et la diminution de son coefficient de saturation. Quand le fer délivré

aux érythroblastes devient insuffisant, on constate une diminution progressive de la **Hb**. En conséquence, l'expression membranaire des **RsTF** augmente afin d'optimiser la captation du fer. Le contenue en **Hb** est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont 20 %.

Les **GR** produits contiennent donc de moins en moins d'**Hb** (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose) (Fig.8). Enfin, s'installe l'anémie microcytaire et hypochrome(23).

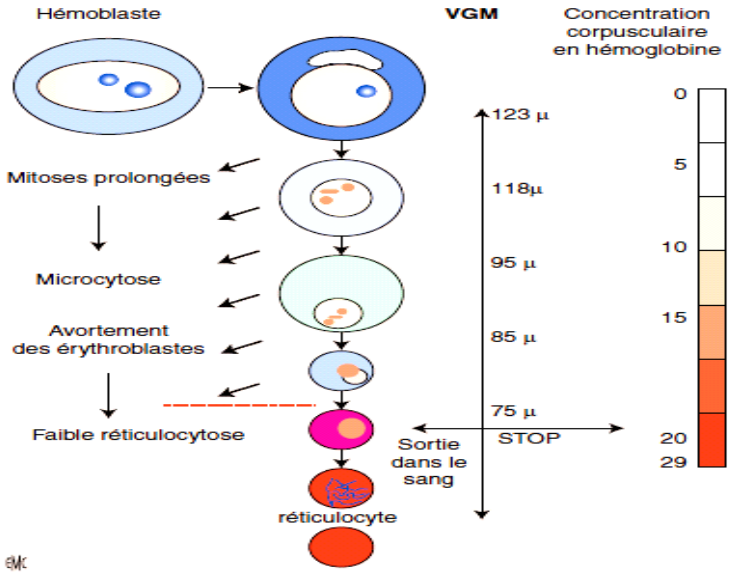


Figure 8 : schéma de l'érythropoïèse.

b. Caractéristiques cliniques :

L'anémie ferriptive associe à des signes cliniques propres à l'anémie :

Signes d'hypoxie tissulaire (asthénie, dyspnée, vertiges, pâleur) liés aux mécanismes compensatoires (tachycardie) ; et des signes plus spécifiques de la carence en fer.

La carence en fer, outre l'anémie, pourrait être associée à une baisse des performances intellectuelles et de la productivité, une fatigabilité à l'effort, une altération des fonctions immunitaires avec augmentation de la susceptibilité aux infections.

La symptomatologie dépend de la vitesse de l'installation de l'anémie(23).

a. Caractéristiques biologiques :

Ce qui concerne le bilan martial on note : une **FRT** sérique basse, un fer sérique bas, une **TF** augmentée, une **TIBC** augmentée et le taux **RsTF** augmentée(23).

1.3.2. Anémies inflammatoires :

Les anémies inflammatoires sont appelées aussi anémie des maladies chroniques. Elles résultent des différents mécanismes et sont caractérisées par un profil biologique caractéristique et un tableau clinique spécifique de la maladie causale(24).

a. Mécanismes :

L'anémie inflammatoire survient dans les situations d'activation du système immunitaire (Fig.14).dans ces situations, les médiateurs de l'inflammation surtout les **IL-1**, **IL-6** et le **TNFα** qui peuvent :

- Inhiber les précurseurs de l'érythropoïèse, raccourcir la durée de vie des **GR** et perturber la synthèse et l'action de l'érythropoïétine(**EPO**). C'est le mécanisme initial.
- Altérer le métabolisme du fer par séquestration de ce dernier libéré par l'hémolyse dans le SRE. Les réserves en fer sont donc normales ou augmentée mais le fer sérique directement disponible pour l'érythropoïèse sont diminués. Ce mécanisme implique l'hepcidine qui empêche l'export de fer hors des cellules duodénales et du SRE.

Par ailleurs, la synthèse de la **FRT** sérique est directement augmentée par l'inflammation, ce indépendamment et au-delà du niveau de réserves en fer.

La diminution du taux de la **Tf** est liée à son hypercatabolisme dans le foyer inflammatoire et à la diminution de sa synthèse(24).

Cette difficulté de mobilisation du fer à partir des réserves entraine une diminution du fer disponible pour la synthèse de l'**Hb**, d'où une augmentation réactionnelle du nombre de mitoses responsables d'une microcytose, voir d'une hypochromie dans un second temps (fig. 9).

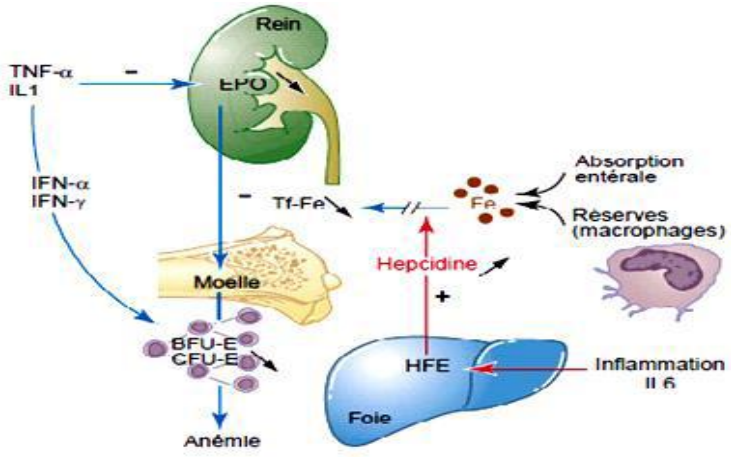


Figure 9 : physiopathologie des anémies inflammatoires.

b. caractéristiques biologiques :

Le tableau biologique d'une anémie inflammatoire associe :

Des marqueurs du statut martial : une **FRT** plasmatique normale ou élevée ; un fer sérique bas ; une **Tf** ou une **TIBC** diminuée ; un **CST** normal ou diminué (mais moindre qu'en cas de carence martiale). Les **RsTF** sont normaux.

Des marqueurs biologiques de l'inflammation : en particulier la protéine C réactive(**CRP**) élevée (24).

1.3.3. Anémie mixte (ferriptive dans un contexte inflammatoire) :

Dans une situation inflammatoire, il se peut qu'un saignement coexiste menant à une carence martiale. Ceci peut être observé en cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales, d'ulcère secondaire au stress d'une pathologie inflammatoire (inflammation et saignements digestifs) ou d'insuffisance rénale chronique (pertes sanguines dans les filtres et les cathéters d'hémodialyse, besoins accrus en fer lors de traitement par érythropoïétine. La population âgée est singulièrement exposée à ces situations en raison du contexte polypathologique lié à l'âge (25).

Les anomalies biologiques attendues dans la situation de carence martiale peuvent être dissimulées par les effets spécifiques et parfois contraires de l'inflammation :

- ✓ La diminution de la **FRT** est contrée par l'augmentation de sa synthèse comme protéine de l'inflammation.
- ✓ L'augmentation de la **Tf** peut être atténuée par son hyercatabolisme.
- ✓ La diminution du **FRT** sérique n'est pas discriminante puisqu'il est abaissé en situation de carence et d'inflammation.

Dans cette situation difficile du diagnostic, l'utilisation de marqueurs de la carence en fer comme RsTF restent indicatifs malgré l'inflammation(25).

Le tableau biologique théorique d'une anémie mixte associée à :

Des marqueurs hématologiques :

Une anémie plus microcytaire que l'anémie inflammatoire seule, normochrome puis hypochrome.

Le taux de réticulocytes est bas (anémie arégénérative).

Des marqueurs du statut martial :

La **FRT** n'est pas nécessairement diminuée, voir même augmentée. Le fer sérique est bas. La **Tf**, la **TIBC** et le **CST** sont diminuées. Le taux de **RsTF** est élevé ou normal (25).

1.4. Anémie microcytaires normo ou hypersidérimiques :

1.4.1. Anémie par trouble de synthèse des chaines de globines :

a. Syndrome thalassémique :

L'anémie liée à une thalassémie peut avoir une présentation hématologique proche de l'anémie ferriptive. Les thalassémies (α et β) sont des pathologies de l'**Hb**, autosomiques récessives fréquentes.

b. Hémoglobine C et E :

Dans les hémoglobinoses E et C, la diminution de synthèse des chaines β-globines et la formation d'**Hb** instable sont responsables d'une hémolyse discrète et d'une microcytose.

Les molécules d'**Hb** C entrainent une perturbation d'un canal K/Cl avec une fuite d'eau du **GR**, ce qui provoque une déshydratation cellulaire et une augmentation de la concentration d'Hb donnant une **CCMH** élevée et un **VGM** abaissé (26).

1.4.2. Anémie par trouble de synthèse de l'hème : Anémie sidéroblastique

Les anémies sideroblastiques congénitales (**CSA**) ou acquise sont un groupe de maladies hétérogènes caractérisés par un défaut d'incorporation du fer au sein des mitochondries et la présence de sidéroblaste en couronne (26).

2. Surcharges en fer :

On distingue les hémochromatoses génétiques et les hémochromatoses associées aux maladies hématologiques. Dans les maladies hématologiques deux mécanismes sont à l'origine d'une surcharge en fer :

Les surcharges en fer induites par une hyperabsorption digestive du fer chez les patients non transfusés (surcharge non transfusionnelle).

Les surcharges secondaires aux apports de concentrés érythrocytaires (surcharge post transfusionnelle).Dans les hémochromatoses génétiques comme dans les maladies hématologiques se compliquant d'une surcharge non transfusionnelle, la surcharge résulte d'une hyperabsorption intestinale du fer. Celle-ci est due en partie à la répression de la synthèse d'hepcidine sous l'effet de la dysérythropoése, qui perdure malgré la constitution d'une surcharge en fer (26).

Le fer mitochondrial :

La fonction mitochondriale nécessite le fer puisqu' il est un cofacteur pour les protéines de l'hème qui sont impliquées dans le transfert des électrons et dans l'**ATP** et la production d'énergie dans les cellules.

Bien qu'étant indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, une accumulation excessive de fer est susceptible d'entrainer des réactions nocives pour les cellules. En effet, le fer ferreux à l'état libre et en présence d'oxygène, peut s'oxyder rapidement et entrainer la production de radicaux libres toxiques, qui vont altérer les membranes cellulaire par peroxydation des lipides, mais aussi générer des liaisons oxydatives avec les protéines cellulaires et l'**ADN(22)**.

Ce phénomène est en particulier observé lors d'une réaction chimique, la réaction de **FENTON** :

La réaction de **FENTON**



Il provoque la production du radical hydroxyle (**OH^***) en présence de peroxyde d'hydrogène (**H_2O_2**) et de fer ferreux à l'état libre. Le peroxyde d'hydrogène a été formé en amont en présence du fer ferreux et des ions superoxydes (**O_2^-**) produits par la chaine respiratoire mitochondriale.

Le peroxyde d'hydrogène peut aussi entrainer la production de radicaux libres en réagissant directement avec les ions superoxydes selon une deuxième réaction chimique, la réaction d'**HABER-WEISS (22)** :

La réaction d'**HABER-WEISS**



CHAPITRE 03

IMPACT SU STATUT EN FER CHEZ LEE INSUFFISANTS CARDIAQUES

I. Les conséquences cliniques et pronostiques de la carence en fer dans l'insuffisance cardiaque

I.1. La carence en fer et l'intolérance à l'effort dans l'insuffisance cardiaque.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque systolique stable, la carence en fer était associée à une réduction de la consommation maximale d'oxygène (VO2 max) et une réponse ventilatoire exagérée à l'exercice(28).

La différence dans la capacité fonctionnelle entre les sujets avec et sans déficit en fer a été analysée en présence ou non d'une anémie. Il existe également une relation indirectement prouvée entre la correction du déficit en fer et l'amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints d'IC, indépendamment de l'anémie de base(29).

I.2. La carence en fer et la dépression dans l'insuffisance cardiaque :

La carence en fer comporte également un risque de dépression en présence d'une IC systolique indépendamment de la sévérité IC. L'activation neuro hormonale, l'hémoglobine et l'inflammation (30).

I.3. Carence en fer et le pronostic de l'insuffisance cardiaque :

L'impact du pronostic de la carence en fer chez les insuffisants cardiaques a été étudié dans seulement deux études prospectives observationnelles ; il a été démontré que l'anémie accompagnée d'une carence en fer prédit fortement la mortalité cardiaque (33% VS 1% chez les non-anémiques. La carence en fer est un prédicteur indépendant de haute mortalité et de transplantation cardiaque au cours d'un suivi de trois ans (31). La présence d'une carence en fer augmente le risque des accidents cardiovasculaires de 60% pendant un suivi de 03ans (30).

I. La carence en fer et le dysfonctionnement de myocarde et de muscle squelettique :

Le dysfonctionnement du myocarde et du muscle squelettique sont au centre de la physiopathologie de l'IC. Ces deux muscles ont des demandes énergétiques élevées, et leur fonction dépend du métabolisme du fer.

II.1. Les conséquences d'un métabolisme anormal du fer sur le myocarde :

Le fer est un élément des enzymes et des protéines structurelles des cardiomyocytes ou il est stocké à l'intérieur de ces cellules. Sa régulation et son métabolisme font l'objet de plusieurs études (sur les modèles expérimentaux de rats ou de souris) représentant un myocarde normal, ischémique ou enflammé. Les résultats des études montrent :

L'hepcidine (hormone régulant le métabolisme du fer) est surexprimée dans un myocarde ischémique suite à une hypoxie, et dont le taux revient à la normal 03 semaines plus tard. Cependant, dans le myocarde endommage, ni les conséquences physiopathologiques de ces changements ni les conséquences physiopathologiques de ces changement ni leur relation avec le métabolisme du fer ni comprise (33).

- Les rats atteints d'une anémie ferriprive développent une activation sympathique, une augmentation du débit cardiaque avec une hypertrophie du VG, et finalement une dilatation ventriculaire gauche (34).
- Le myocarde de rats ayant une anémie ferriprive est également caractérisé par une sur-expression de l'ANP et du BNP, un remodelage de la matrice extracellulaire et une dysfonction mitochondriale (35).
- Chez les rats anémiques avec carence en fer et insuffisance rénale, l'altération de la fonction ventriculaire gauche était liée à l'hypoferémie et à une augmentation de l'hépcidine dans le myocarde. Les cardiomyocytes des cœurs hypertrophiés ont montré des signes de l'inflammation, d'hypoxie, d'apoptose et une hypertranscription locale de l'hépcidine par rapport aux tissus normaux (36)
- Dans le myocarde défaillant par rapport aux cœurs normaux il existe teneur réduite en fer et une réduction de l'expression de TfR.

II.2. Les conséquences d'un métabolisme anormal du fer sur le muscle squelettique :

Toutes les preuves disponibles reliant le statut en fer avec la fonction du muscle squelettique provient d'expériences et d'études physiologiques réalisées chez des sujets sains. Il reste peu clair si les mécanismes peuvent expliquer les effets défavorables de la carence en fer sur la capacité fonctionnelle chez les patients IC.

Des études sur des rats anémiques avec carence en fer ont démontré qu'une amélioration de la capacité fonctionnelle n'était pas directement liée à l'augmentation de l'hémoglobine, et que la capacité d'exercice augmente seulement chez les animaux ayant reçu une supplémentation en fer (37).

- L'administration du fer chez les sujets jeunes non anémiques avec déficit e, fer a augmenté la ferritine sérique (mais pas l'hémoglobine) et a amélioré l'efficacité énergétique sous-maximale (38).

II. La supplémentation en fer chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les effets de la supplémentation intraveineuse en fer chez les patients IC étaient rapportés dans sept études, seulement deux études ont inclus des patients IC anémique et non anémique.

- L'administration du saccharose de fer par voie IV pendant 5-17 jours chez des patients IC anémique avec déficit en fer était bien tolérée, elle a augmenté l'hémoglobine et a amélioré les symptômes et la capacité fonctionnelle sur une période de suivi de trois mois (39).
- le traitement par le fer en IV chez les patients IC anémique avec insuffisance rénale améliore l'état clinique, et leur capacité fonctionnelle (39).
- D'autres effets bénéfiques de la thérapie par le fer sur la FEVG, le CRP, et le nombre d'hospitalisation sont également signalés (40).
- Une amélioration chez des patients non anémiques avec carence en fer, suite à u,e thérapie de fer oar voie IV durant 16semaines (41).
- Le fer administré par voie IV durant 26 semaines aux patients atteints d'une IC avancée, d'anémie ou une insuffisance rénale chronique entraine des effets anti-remodelage favorables sur le myocarde évalué par échocardiographie, et améliore la classe fonctionnelle de la dyspnée (41). Aucun risque d'effets secondaires chez les patients traités par rapport au groupe des patients non traités n'a été signalé (41).

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

Bien que le fer soit essentiel aux processus biologiques de par son rôle dans les réactions d'oxydo-réduction, la prolifération cellulaire,la respiration mitochondriale, le transport de l'oxygène ou l'activité de différentes enzymes, il s'agit d'un élément paradoxal, car il est potentiellement dangereux. S'il est présent sous formes activées et en excès, il peut catalyser la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), à l'origine de dommages cellulaires et tissulaires. Toutes ces réactions sont médiées par différentes voies de signalisation. Ainsi les travaux de ces dernières années ont permis d'élucider une partie du rôle du fer, de son métabolisme et de sa régulation dans les pathologies cardiovasculaires et en particulier dans l'initiation et le développement de l'insuffisance cardiaque (IC) et de l'athérosclérose (23).

Dans l'IC, les études récentes montrent bien qu'il faut s'intéresser plutôt au déficit en fer qu'à l'anémie. En effet, bien que l'anémie soit fréquente dans l'insuffisance cardiaque, la carence en fer l'est davantage et est aussi plus précoce. Les données épidémiologiques montrent qu'un insuffisant cardiaque sur deux est carencé en fer (ref)

Objectif du travail

Notre étude est une recherche observationnelle et prévisionnelle sur le statut en fer chez des sujets souffrants d'IC avec décompensation cardiaque dans la wilaya de Médéa (Algérie), A noter que jusqu'à présent le bilan martial ne fait pas parti des bilans prescris par les médecins cardiologues lors du premier diagnostic. Cette étude bien qu'elle soit préliminaire nous aidera certainement à répondre à trois questions majeures :

1. **La carence en fer est-elle positivement corrélée à l'insuffisance cardiaque ?**
2. **Le fer sérique peut-il être considéré comme un biomarqueur prédicteur de décompensation cardiaque chez les patients atteints d'IC ? surtout que la carence martiale est davantage plus fréquente et plus précoce par rapport à l'anémie.**
3. **Une supplémentation en fer par voie intraveineuse peut-elle réellement rétablir les mécanismes de décompensations chez un IC ?**

Pour réaliser notre travail, nous allons procéder à :

1) Sélectionner uniquement des patients atteints d'IC avec décompensation cardiaque.
2) Classer les patients selon plusieurs paramètres biochimiques, examens cliniques et paracliniques.
3) Déterminer le statut en fer chez ces patients qu'ils soient anémique ou non.
4) Déterminer si la carence en fer est associée ou non associée aux paramètres étudiées
5) En cas de carence martiale, vérifier si une supplémentation de fer en IV chez nos patients peut conduire à une amélioration cardiaque.

MATERIELS ET METHODES

II. Matériels et Méthodes

II-1- Le cadre d'étude :

Notre travail s'est étalé de mois d'Avril jusqu'à Juin 2018.Notre recherche des sujets de choix a été réalisée au niveau des différentes enceintes de santé publique. En occurrence :

- ✓ L'hôpital Mohamed Boudiaf (Médéa), service médecine internehommes et femmes et le pavillon des urgences pour la collecte des échantillons sanguins.
- ✓ Les laboratoires d'analyses médicales (Laboratoire centrale de l'EPH, Laboratoire des urgences de l'EPH et le laboratoire d'analyses médicales du Dr.Zitouni) pour effectuer les tests et les mesures des paramètres biochimiques.

II-2-Population d'étude :

L'étude comprenait uniquement des patients hospitalisés en service médecine interne et ou admis aux urgences pour des troubles cardiovasculaires.

- **Critères d'exclusions** :
  Les patients neprésentant pas de décompensation cardiaque n'ont pas été sélectionnés pour les tests bien qu'ils souffrent de d'autres pathologies cardiovasculaires.
- **Critères d'inclusion :**

Notre recherche a assemblé 20 sujets dont 9 hommes et 11 femmes avec une moyenne d'âge de 70 ans et 79.54 ans respectivement.
Tousces patients souffrent de décompensation cardiaque avec d'autres maladies associées (comme le diabète, HTA, l'asthme, AVC, dysthyroidie, dyslipidémie, insuffisance rénale…etc.) (Voir tableau annexe 1).

A signaler que 5 patients sont malheureusement décédés suite à des complications de leur état de santé, par conséquent un des tests biochimiques (TIBC) n'a pas pu être réalisé à temps pour 2 de ces patients.

Une fiche de renseignements cliniques a été remplie pour les 20 patients, dont il est précisé l'âge, le sexe et les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires (voir a tableau 1 et 2).

A noter que les 20 patients ont dû subir d'autres examens clinique en relation avec leur pathologie cardiaque, ces examen sont regroupés dans le tableau annexe 3 et 4.

II-3-Méthodes et paramètres étudiés :

Pour réaliser notre travail, nous avons effectué les mesures biochimiques des paramètres (fer sérique, ferritine, TIBC, CST) représentatifs du bilan martial ainsi qu'un autre paramètre usuelFNSsur les échantillons sanguins des 20 patients sélectionnés.

II-3-1-Prélèvement et préparation des échantillons sanguins :

Les prélèvements sanguins ont été effectués le matin après un jeûne de 12 heures, sur la veine du pli du coude, sur quatre tubes selon les exigences des fiches techniques et des examens biochimiques et hématologiques à réaliser.

- ✓ Un tube à EDTA comme anticoagulant contient en moyenne 4 ml du sang total pour l'hémogramme (FNS complète).
- ✓ Deux tubes à Héparinate de lithium contiennent en moyenne 4 ml du sang total.
- ✓ Un tube sec contient en moyenne 3.8 ml pour le dosage des autres paramètres (bilan martial).

Les plasmas héparines ont été séparés immédiatement du culot cellulaire par centrifugation (3000 t/min pendant 5 minutes) et recueillis soigneusement dans les aliquotes. Les sérums hémolysés ont été exclus du dosage.

Chaque individu a bénéficié d'un hémogramme (Formule Numérotation Sanguine Complète),d'un bilan martial (complet).tous ces examens ont été effectués immédiatement sur des plasmas et sérums frais,les dosages ont été réalisés au niveau du laboratoire central,laboratoire des urgences de l'hôpital et laboratoire desanalyses médicales(Dr.Zitouni, Médéa).

II-3-2-Méthodes de dosage des paramètres hématologiques :

II.3.2.1. Hémogramme : est un examen permettant de dépister, explorer et assurer le suivi de la plupart des anomalies des lignées sanguines.il repose sur l'étude quantitative et qualitative des trois lignées cellulaires du sang.il comporte : la numération formule sanguine (**NFS**) et le **Frotti du Sang Périphérique** (**FSP**).

Le bilan hématologique comprend une **NFS** réalisée sur l'automate Sysmex KX-21N.

Ce test est réalisé immédiatement après le prélèvement du sang total.

a. **Numération formule sanguine :** repose sur l'évaluation quantitative detrois lignées cellulaires du sang dans ceux relative à l'hématimétrie.
b. **Numération des globules rouges (en T/L) :**les valeurs normales (4-6 10^6 GR/mm^3) leur énumération s'effectue automatiquement.
c. **Taux d'hémoglobine (en g/dL) :** valeurs normales (11.5-17 g/dl) leur énumération s'effectue automatiquement.
d. **Taux d'hématocrite (en %) :** les valeurs normales (35-50 %) leurs valeurs s'effectue automatiquement ; est défini comme étant le volume total de la masse des globules rouges ; il est calculé à partir de la formule suivante :

HCT en (%)=(VGMx Nombre de GR)/100

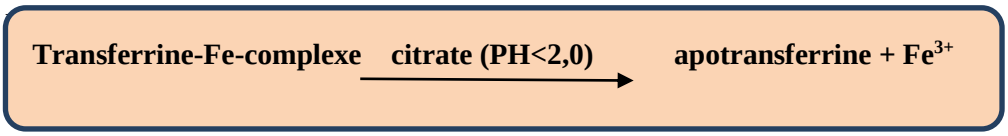
e. **Volume globulaire moyen ou VGM(en fL) :** mesuré par les automates de formule sanguine ou calculée dans les techniques manuelles selon la formule :

II.3.3. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du bilan martial :

L'ensemble des paramètres du bilan martial ; a été mesuré par des méthodes de dosage immunoturbidimétriques automatisées sur l'analyseur.

II.3.3.1. Dosage du fer sérique :le fer sérique (valeurs usuelles : 35-168 mcg/dl) a été mesuré par colorimétrie à la FerroZine (Roche Diagnostic System).Dans un premier temps un volume de 20µl de l'échantillon (plasma) est ajouté à 250µl de réactif R1 (Acide citrique 200 mmoL / L ; thiourée : 115mmol /L ; détergent) dans la cuvette réactionnelle, le mélange est incubé pendant 5min à 37°C.

À pH acide (citrate pH< 2,0), le fer est détaché de la transferrine .les échantillons



50µl du réactif R2 (Ascorbate de sodium : 150 mmol /L ; FerroZine : 6mmol/L ; conservateur) sont rajouté et le mélange est incubé pendant 5 min à 37 °C conduit au déclanchement de la réaction : l'Ascorbate réduit les ions Fe^{3+} en ions Fe^{2+} qui forment ensuite un complexe coloré avec la FerroZine .l'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en fer présente dans l'échantillon sanguin.

L'intensité de la coloration est mesurée par photométrie à 570 nm contre une courbe d'étalonnage saisie et mémorisée lors de la calibration de l'appareil.

II.3.3.2 Dosage de la ferritinemie :

La ferritine : est une protéine d'un poids moléculaire élevé contenant du fer, constituant dans l'organisme un élément de stockage du fer.Dont les valeurs usuelles sont :

	Homme	Femme
Valeurs normales chez un sujetsain (ng/ml)	21,81-274,66ng/ml	4,63-204ng/ml

Tableau 7: valeurs normales de la ferritine chez un sujet sain.

	Carence martiale	Surcharge en fer
Valeurs anormales chez un sujet qui a une décompensation cardiaque (ng/ml)	• Si la ferritine < 100 ng/ml. • Si la ferritine (100-290) ng/ml et le CST<20%.	• Si la ferritine >300ng/l pour homme. • Si la ferritine 200ng/l pour la femme • Si CST>45%

Tableau 8 : valeurs anormales dela ferritine chez un sujet qui a une décompensation cardiaque.

La ferritinemie a été évaluée par un test immunologique microparticulaire de chimiluminescence **(CMIA) en utilisant** le dosage **ARCHITECT Ferritin** pour la détermination quantitative de la ferritine dans le sérum et le plasma humain.

Le dosage ARCHITECT Ferritin est un dosage immunologique effectué en deux étapes pour la détermination de la concentration de la ferritine dans le sérum et le plasma humain avec des protocoles de dosage flexibles appelées chemiflex.

1. Des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-ferritine sont rajoutées à l'échantillon sérique. La ferritine ainsi présente dans le sérum se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-ferritine.
2. Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-ferritine a l'acridinium est ajouté pour créer un mélange réactionnel.
3. Après un autre cycle de lavage, les solutions de pré activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.
4. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relative de lumière (URL).il existe une relation directe entre la quantité de ferritine dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i System.

II.3.3.3. Dosage de la capacité totale de fixation de la transferrine en fer (TIBC) :

Le fer est transporté dans l'organisme par la transferrine (sidérophiline) produite au niveau du foie. La quantité de fer pouvant être fixée à la transferrine, ajoutée au fer déjà lie, représente la capacité totale de fixation du fer **(TIBC)**.

- ✓ L'analyse de la TIBC est basée sur un dosage sanguin. Elle est réalisée en association au prélèvement pour le dosage du fer. Il est préférable d'être à jeun avant le prélèvement.
- ✓ Il faudra également signaler avant le dosage la prise de traitements à base de sels de fer, de contraceptifs oraux à base d'œstrogène, qui peuvent augmenter la concentration de transferrine dans le sang et donc modifier les résultats.
- ✓ Le prélèvement se fait en général au pli du coude.
- ✓ Le tube de prélèvement peut éventuellement contenir un anticoagulant. Le prélèvement sera réalisé de préférence le matin.

II.3.3.4. Calcul du coefficient de saturation en fer de la transferrine :

Le coefficient de saturation de la transferrine (CST)(valeurs usuelles : 15-50 %)a été déterminé par le calcul du rapport entre le taux du fer sérique (FS en µmol/l) et la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF en µmol de Fe/l) selon l'équation **CST (%) = Fs (µmol/l) x 100 / CTF (µmol de Fe /l).**

	Carence martiale	**Surcharge en fer**
CST chez un sujet a une décompensation cardiaque	<20%	>45%

Tableau 9 : les normes de CST chez un sujet qui a une décompensation cardiaque.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La lecture ainsi l'interprétation de nos résultats indique que la carence en fer constitue une co-morbidité fréquente chez les patients IC. Cette carence doit susciter de l'intérêt, non seulement en tant que facteur de risque et /ou d'aggravation de l'anémie dans l'IC, mais comme une condition distincte avec des conséquences cliniques et pronostiques défavorables. Il est important donc de dépister la carence en fer chez un insuffisant cardiaque car elle contribue à une aggravation de la maladie, notamment en diminuant la capacité d'effort.

Comme le fer est toujours lié à une molécule dans l'organisme, et qu'en routine seuls des marqueurs sanguins sont accessibles aux analyses biologiques pour quantifier ses réserves, qui sont essentiellement intracellulaires et réparties de manière différenciée d'un compartiment tissulaire à l'autre, le diagnostic de sa carence restera parfois difficile et l'objet de différents biais (préanalytiques, analytiques et dépendants des situations cliniques). Un dosage biologiquement validé de l'hepcidine, molécule effectrice cruciale du métabolisme du fer, permettra très probablement de surmonter cette difficulté, sans autant exclure le dosage de la ferritine et de la transferrine.

La supplémentation en fer par voie IV peut être bien tolérée, et améliore l'état fonctionnel et la qualité de vie. Néanmoins en l'état actuel des connaissances, le traitement de fer IV est réservé à des situations cliniques bien spécifiques. Une cause de l'anémie et de la carence en fer doit être recherchée et corrigée dans toute la mesure du possible. Dans tous ces cas, l'indication au fer IV doit encore être évaluée en considérant à la fois le bénéfice attendu et le risque encouru.

DISCUSSION

Discussion générale :

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome qui associe des symptômes et des signes cliniques résultant d'une pathologie myocardique structurelle ou fonctionnelle, signifiant que le cœur n'est plus en mesure de pomper assez de sang pour apporter suffisamment d'oxygène au corps. Par ailleurs la décompensation cardiaque correspond à une complication de l'insuffisance cardiaque : elle se produit lorsque les mécanismes activés par l'organisme pour compenser l'insuffisance ne fonctionnent plus correctement.

Plusieurs pathologies comme l'anémie et la carence martiale peuvent être associées à l'insuffisance cardiaque, l'aggraver et complexifier la mise en œuvre des traitements Des études récentes montrent qu'il faut s'intéresser plutôt au déficit en fer qu'à l'anémie, car la carence martiale est davantage plus fréquente et plus précoce chez l'IC. Ainsi qu'un insuffisant cardiaque sur deux est carencé en fer.

Notre étude vient pour but d'étudier le statut en fer chez des patients atteints d'IC avec décompensation cardiaque et de vérifier :

- ✓ A quelle fréquence la carence en fer (sans anémie) est présente chez l'IC avec décompensation cardiaque.
- ✓ Si le fer sérique peut être considéré comme un biomarqueur prédicteur de décompensation cardiaque et enfin.
- ✓ Si une supplémentation en fer par voie intraveineuse peut réellement rétablir les mécanismes de décompensation et améliorer la cardiopathie du patient.

A la réception des patients aux urgences ou en soin intensifs, plusieurs examens cliniques et paracliniques ont dû être faits en premier lieu afin de déterminer l'état des patients. En parallèle des tests biochimiques pour vérifier l'anémie et le statut en fer ont été réalisés. A noter que nous avons essayé de vérifier s'il existe une corrélation entre la carence en fer et quelques paramètres clinique et para clinique de mauvais pronostic**.**

Les résultats obtenus concernant le statut en fer indiquent que sur les 20 patients sélectionnés : % sont anémiques dont % ont une carence en fer (CF) et % non anémiques dont % ont une CF; Ceci montre encore une fois que l'anémie peut ne pas être due à une carence en fer. (Patiente 13) Egalement la carence en fer peut survenir indépendamment de l'anémie chez un patient IC avec décompensation cardiaque.

A rappeler un patient avec décompensation cardiaque est considéré anémique si il présente un taux d'hémoglobine <12 Hb ; anémique avec CF si il a une ferritine<100g/L ou une

ferritine entre 100 et 299 g/L associée à un coefficient saturation transferrine <20 % le patient.

En effet la carence en fer sans anémie semble être une condition très courante souvent non diagnostiquée. Cependant des études cliniques montrent que les symptômes tels que la fatigue, les malaises, la faiblesse généralement attribués à l'anémie ferriprive peuvent également provenir d'une CF sans anémie(27).

La ferritine est le marqueur le plus spécifique d'une diminution des stocks de fer et permet d'évaluer l'efficacité du traitement(28). Une diminution de la ferritine est un signe majeur d'absence de réserve martiale .Cependant, il faut se méfier d'une ferritinémie normale, qui peut s'observer dans les rares formes de carence martiale héréditaire(29).

Une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (CST) est également un paramètre clé pour le diagnostic d'une surcharge en fer (patient 14). A l'inverse, une diminution du CST est le témoin d'une érythropoïèse carencée en fer, soit par carence martiale vraie, soit dans un contexte de syndrome inflammatoire où le fer est séquestré dans les macrophages en raison de l'augmentation de l'hepcidine et de ce fait, non disponible pour la production érythroblastique(30).Concernant les résultats des examens clinique et paraclinique :

- ✓ **l'IC concerne le plus souvent des personnes âgées (âge >65 ans).** En effet en raison de l'amélioration de la prise en charge d'autres pathologies cardiaques telles que les cardiopathies ischémiques, des patients qui autrefois décédaient d'un infarctus du myocarde survivent désormais grâce aux techniques de revascularisation précoce et développent quelques années plus tard une insuffisance cardiaque. Par ailleurs l'allongement de l'espérance de vie contribue également de façon notable à l'augmentation de cette pathologie dont la prévalence s'accroît fortement au-delà de 60 ans (31).
- ✓ **40% de nos patients souffrent de décompensation gauche ou et 40 % globale. 50% de nos patients ont l'hypertension et l'asthme**. En effet la maladie coronaire et hypertension artérielle sont responsables de la majorité des cas d'insuffisance cardiaque. Dans l'étude de Framingham *(une étude épidémiologique au long cours, dont l'objet initial était les maladies cardiovasculaires)*, parmi les patients insuffisants cardiaques, 70% des hommes et 78% des femmes étaient hypertendus, et 59% des hommes et 48% des femmes souffraient d'une insuffisance coronaire, l'association des deux pathologies étant retrouvée chez 40% des patients(32) (33).
- ✓ **60% présentent un ECG normal tandis que 40 % présentent une ACFA dont** 62.5 % ont une carence en fer (arythmie complète par fibrillation auriculaire). En

effet L'électrocardiogramme est systématiquement pratiqué devant une suspicion d'insuffisance cardiaque. Les anomalies observées à l'ECG sont très variables. Et des troubles du rythme comme la fibrillation auriculaire est une cause fréquente d'insuffisance cardiaque(34).

Par ailleurs, d'autres facteurs cliniques et paracliniques de mauvais pronostic (œdème MI, dyspnée(NYHA), BBGC/ ACFA, FEVG et la prise des diurétiques) ont été pris en considération ; les résultats indiquent que :

- ✓ **40% des patients présentent des œdèmes des membres inférieurs, avec des stades de dyspnée avancés (III et VI)**. En effet l'augmentation de la pression diastolique du ventricule gauche est responsable d'une élévation de la pression capillaire pulmonaire, se traduisant par la dyspnée d'effort ; l'augmentation des pressions de remplissage du ventricule droit se traduisant par l'apparition des œdèmes des membres La majorité d'entre eux ont une carence en fer avec un pourcentage de 75% (35) **40 % ont une FEVG moyennement altérée et 40% sévèrement altéré.** En effet la détermination de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est un examen indispensable pour une meilleur prise en charge, l'existence d'une fraction ventriculaire gauche supérieure à 45% définit le caractère de « fonction systolique préservée ». L'existence d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45% définit le caractère de « fonction systolique altérée » (36)**.** La majorité relative de nos patients ont une carence martiale, surtout chez qui ont une FEVG modérément altérée (MA) (75%). Plusieurs études sont en cours afin d'étudier l'effet du fer chez les patients avec FEVG conservée qui tentera de démontrer un effet sur la mortalité chez des patients avec FEVG modérément altérée(38).

Ces signes de mauvais pronostic ne sont pas spécifiques et peuvent exister en cas de pathologies pulmonaires chroniques sévères. Chez le patient âgé, ils peuvent aussi être liés à une dénutrition avec hypoprotidémie, une insuffisance veineuse (39).

En effet en cas de CF (liée ou non liée à l'anémie) l'organisme tente de compenser cette carence en augmentant la fréquence cardiaque et le volume de sang éjecté par le cœur. Ce mécanisme de compensation est d'autant plus efficace que l'anémie est légère et que son installation est progressive.

A l'issu des examens cardiologiques, les 20 patients ont été soumis différemment à des traitements médicamenteux notamment un traitement diurétique (furosémide)**.** A noter que 90% des patients utilisent ce traitement et presque la moitié d'entre eux souffrent d'une carence en fer. Les effets secondaires des médicaments sont plus fréquents et leurs

conséquences plus graves chez le sujet âgé. Ceci est dû à la fois à une fragilité accrue du sujet âgé dont les capacités d'élimination hépatique des médicaments, la présence de plusieurs pathologies, mais également à des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement des différents organes et fonctions(40). S'ajoutant à ceci l'anémie et la carence en fer, ce qui pourrait probablement être l'origine du décès de 6 patients parmi les 20 (2 au début et 4 vers la fin de notre stage pratique).

D'après cette étude nous pouvons conclure que la carence en fer peut survenir chez les IC avec décompensation cardiaque qu'il soit animique ou pas anémique tandis qu'il est difficile à ce niveau de déterminer à quel degrés et comment la CF peut –elle aggraver l'état du patient en IC.

Plusieurs travaux sont en cours afin de répondre si l'anémie constitue un facteur d'aggravation au cours de l'insuffisance cardiaque ou un simple marqueur de risque. Dans une récente étude multicentrique européenne, la carence en fer, et non l'anémie, est un facteur pronostique indépendant de survie au cours de l'insuffisance cardiaque, la présence d'une carence martiale multipliant par 3 environ le risque de décès, ce sur risque apparaissant précocement au cours du suivi, dès le 6emois(41).

Nous devons préciser que cette étude reste préliminaire, notre analyse était simple subordonnée au nombre de patients relativement faible qui ont pu être inclus au final (n=20). Ajoutant à ceci que l'étude devra se faire en saison d'hiver (Novembre- Février) où le nombre de patients est plus représentatif. D'ailleurs des études Ecossaises montrent l'existence d'un pic hivernal pour l'insuffisance cardiaque En décembre, la fréquence d'hospitalisation liée à cette maladie était plus élevée de 12% chez les femmes et de 6% chez les hommes par rapport à la moyenne annuelle. La fréquence de décès par insuffisance cardiaque était plus élevée de 21% chez les femmes et de 16% chez les hommes. Notant également que durant le pic hivernal certains cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient associés à des maladies respiratoires(42).

Ceci dit qu'il ne s'agit que d'études observationnelles, nous ne pouvons que constater des corrélations plutôt que des relations causales, Ajoutant à ceci les résultats du statut fer qui sont statués avec un seul prélèvement par patient. L'état des patients si grave ne permettait pas de répéter les prélèvements, d'ailleurs 6 patients sont décédés.

Concernant l'effet de la supplémentation en fer par IV ce travail malheureusement n'a pas pu être réalisée car il nécessite un suivie d'une longue durée plus de 6 mois pour avoir un résultat. Néanmoins des études montrent que une correction d'un déficit en fer par l'administration de carboxymaltose de fer IV chez les patients insuffisants cardiaques à FEVG altérée et symptomatiques peut améliorer les symptômes, la qualité de vie, et diminuer

les hospitalisations pour insuffisance cardiaque décompensée, et ceci en présence ou non d'une anémie. Un effet sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré (43).

RESULTATS

Résultats :

Les résultats des dosages des paramètres biochimiques du bilan martial (fer sérique, ferritinimie , TIBC, CST que nous avons obtenus ainsi que les résultats des examens cliniques (auxquels nous avons partiellement participé lors des consultations des patients) sont regroupés dans les tableaux qui suivent :

I. Paramètres biochimiques :

- Les résultats biologiques pour chacun des patient **tableau 10.**
- Les patients représentant l'anémie avec ou sans carence en fer **tableau 11.**
- Le statut en fer **tableau 12.**

I.1. Selon les données biologiques :

Les résultats biologiques des patients regroupés dans ce tableau ci-dessus :

patients	hémoglobine g/dl	VGM um^3	fer mg/dl	Ferritine mg/l	saturation en transferritine %	TIBC mcg/dl
1	12.9	87.9	53.16	147	15.10	352.02
2	11.2	92.9	**34.17**	**754.2**	**17.29**	**197.67**
3	12.6	86.2	42.71	**290.1**	**17.5**	**244.05**
4	14.3	88.6	97.86	298.9	32.62	300.03
5	16.7	86		149.6	Patient décédé	
6	11.2	91.1	**31.46**	**99.6**	**15.9**	**197.85**
7	10.6	85	**16.39**	**155**	**6.09**	**269.04**
8	12.8	95	91.69	224	36.59	250.59
9	**10.4**	95.5	**23.61**	**313**	**11.1**	**212.79**
10	**21**	89.6	56.18	**59**	**18.66**	301.02
11	**10.6**	**73**	35.69	**43.2**	**8.95**	398.67
12	13.6	82.8	**52**	**281.1**	**17.33**	299
13	11.1	87.6	**17.41**	**143.2**	**5.35**	325.65
14	**9.1**	85.2	**42**	**471.3**	**11.47**	**4.82**
15	12	82		217	Patient décédé	
16	13.1	88.8	84.77	205	28.14	301.2
17	**17.3**	82.9	**282.03**	**183.8**	**95.7**	294.69
18	**11.2**	**64.5**	**29.46**	**304.8**	**16.41**	**179.52**
19	12.2	89.7	44.54	**124.2**	13.6	327.54
20	13.9	87.7	37.14	**79.9**	**9.79**	379.29

Tableau 10 : Résultats biologiques des patients.

I.2. Selon anémique ou non anémique :

En effet, l'anémie peut avoir un origine autre qu'une carence en fer, ceci dit chaque patient représentant une anémie (le taux hémoglobine <12 Hb), a été soumis à un test de ferritinémie et CST pour voir si il soufre ou non d'une carence martiale.

Le résultat montre que 50% des patients souffrent d'anémie avec carence martiale.

Patients	**Anémie (08 patients)**		**Non anémique (12 patients)**	
	Avec carence	**Sans carence**	**Avec carence**	**Sans carence**
Nombre	+	+	++	++
%	50%	50%	50%	50%

Tableau 11 : les patients représentant l'anémie ou non avec ou sans carence martiale.

I.3. Selon le statut en fer :

Dans la population étudiée, la moitié des patients ont une carence en fer (50%), et un seul cas qui représente une surcharge martiale.

Patients	**Carence en fer**	**Surcharge en fer**	**Sujets équilibrés**
Nombre	**10**	**1**	**9**
%	**50%**	**5%**	**45%**

Tableau 12 : la répartition des patients selon le statut en fer.

II. Paramètres cliniques et paracliniques des patients :

Les 20 patients sélectionnés pour effectuer nos tests sont regroupés et classés selon :

- L'âge et le sexe voir **tableau 13,14** respectivement.
- Le type d'insuffisance cardiaque développée (droite, gauche ou globale) voir **tableau 15**.
- Les antécédents et les facteurs de risques **tableau 16.**
- Le nombre de pathologie associées avec ou sans anémie **tableau 17.**
- A noter que chacun de ces patients avait subi d'autres examens paracliniques cardiologiques à l'admission comme l'électrocardiogramme (l'ECG) et l'Ecoradiographie du cœur **tableau18.**(Ils sont pris en considération les paramètres (rythme sinusal, ACFA et BBCG) dans l'ECG).
- A l'issu des examens cardiologiques, les 20 patients ont été soumis différemment à des traitements médicamenteux comme précisé dans le **tableau 19**, notamment un traitement diurétique (furosémide) **tableau 25.**
- Par ailleurs, d'autres facteurs cliniques et paracliniques de mauvais pronostic (œdème MI, dyspnée(NYHA), BBGC/ ACFA, FEVG et la prise des diurétiques) ont été pris en considération pour chaque patient voir **tableaux (20, 21, 22, 23, 24, 25)** respectivement.

II.1. Selon l'âge et le sexe :

L'IC par son épidémiologie est une maladie des sujets âgés, cette réalité est confirmée dans notre étude le fait que 90% des malades sont > 65ans. Normalement la maladie touche plus les hommes que les femmes paradoxalement, dans notre étude 55% des sujets sont des femmes.

	Age	
Patients	**(>65ans)**	**(<65 ans)**
Nombre	18	02
%	90%	10%

Tableau 13 : Age des patients inclus dans notre étude.

	Sexe	
Patients	**Homme**	**Femme**
Nombre	09	11
%	45%	55%

Tableau 14 : Sexe des patients inclus dans notre étude.

II.2. Selon le type de décompensation cardiaque :

L'IC dans sa forme gauche est plus fréquente que celle droite, dans notre étude 80% des sujets ont une IC gauche et globale cette dernière forme est présente chez 45% des sujets. Ceux-ci sont classés automatiquement comme mauvais pronostic.

Patients	IC droite	IC gauche	IC globale
Nombre	4	7	9
%	20%	35%	45%

Tableau 15 : les différents types de décompensation.

II.3. Selon les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaire :

On remarque que la majorité de nos patients présentent une Hypertension Artérielle et l'asthme avec un pourcentage de 50%.

Patients	**HTA**	**Anémie**	**Diabète**	**Asthme**	**Multi-Pré**	**Dyslipidémie**	**Dysthyroidie**	**Maladies inflammatoires**	**Insuffisances rénale**
Nombre	10	3	7	10	4	1	3	2	4
%	50 %	15%	35%	50%	20 %	5%	15%	10%	20%

Tableau 16 : Les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire.

II.4. Selon le nombre de pathologies associées :

Nous remarquons que les patients qui ont plus de 2 pathologies associées à leur IC ont une carence martiale élevée par rapport à ceux qui ont moins de deux pathologies associées.

Chez les IC souffrant d'anémie la carence en fer reste un paramètre pas tout à fait corrélé au nombre de pathologie associées.

Normes	Avec carence • FRT<100ng/ml • FRT100-290ng/ml et CST<20%	Sans carence	Anémie (Hb<12g/dl)	
			Avec carence • FRT<100ng/ml • FRT100-290ng/ml et CST<20%	Sans carence
< 2 maladies	++	+	+++	+
>ou= à 2 maladies	+++	+	+	+

Tableau 17 : la répartition des patients selon les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaire associés à une carence martiale ou non / à une anémie ou non.

+ (40-50)% **++ < 60%** **+++ = 60%**

II.5. Selon l'ECG :

D'après l'ECG, 60% des patients étudiées ont un rythme sinusal qui est une caractéristique du cœur normal selon l'électrocardiogramme. Et 40 % présentaient une ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire).

Patients	ECG à l'admission			
	Rythme sinusal	ACFA	BBGC	ACFA/BBGC
Nombre	12	8	1	3
%	60%	40%	5%	15%

Tableau 18 : ECG à l'admission.

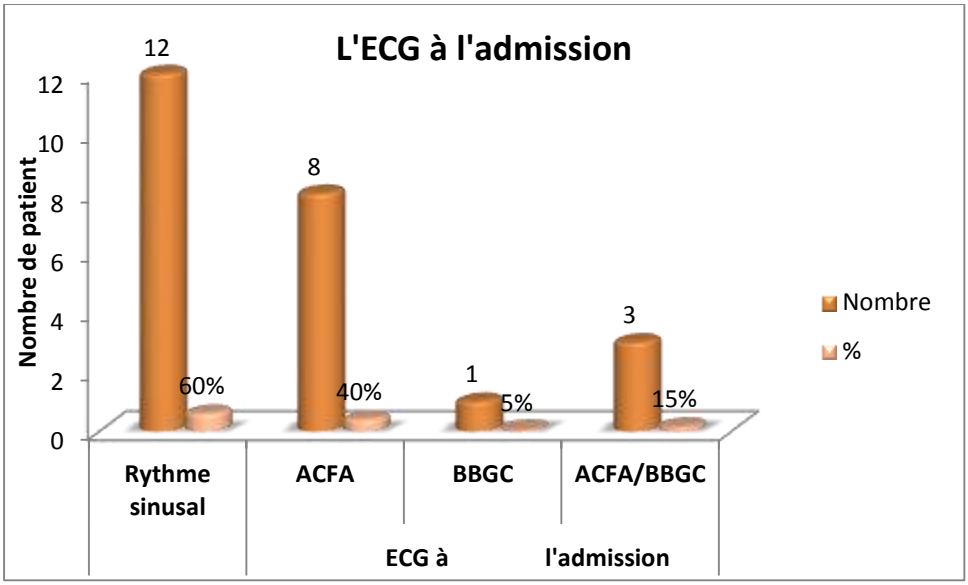


Figure 10 : répartition des patients en fonction des résultats de l'EC

II.6. Selon le traitement administré :

Nous retenons que les furosémides, les anticoagulants ainsi que les digoxines ont été plus utilisés dans le traitement des insuffisants cardiaques décompensés respectivement 90%, 65% et 50%.

Patients	Traitement					
	IEC/ARA	B-Bloquant	Digoxine	Furosémide	Aldostérone	Anticoagulant
Nombre	4	3	10	18	5	13
Pourcentage	20%	15%	50%	90%	25%	65%

Tableau 19 : Traitement administré aux patients.

III. Les signes d'un mauvais pronostic :

III.1. Les signes cliniques :

III.1.1. Œdème des membres inférieurs :

Selon l'œdème des MI :

Œdèmes des membres inférieurs correspondant à un gonflement des jambes et des chevilles. L'œdème sera mou et plus ou moins douloureux.

L'œdème des MI est un signe d'un mauvais pronostic, il est présent chez 40% de nos patients, la majorité d'entre eux ont une carence en fer avec un pourcentage de 75%.

Patients	Œdème des MI	Avec carence	Sans carence
Nombre	8	6	2
%	40%	75%	25%

Tableau 20 : la répartition des patients selon l'œdème des MI avec ou sans carence martiale.

III.1.2. La dyspnée (NYHA) :

Selon la dyspnée :

En effet, il existe un équilibre entre la demande ventilatoire et les possibilités d'y répondre grâce aux soufflés thoracopulmonaire. Tout déséquilibre entre ces deux paramètres et susceptible d'entrainer une dyspnée.

A noter :

- Selon la classification des stades de la *New York Heart Association* (*NYHA*), la dyspnée est classée en 4 stades selon la sévérité de la décompensation cardiaque.
- La NYHA(I) est la phase stable de la décompensation cardiaque.

Les stades les plus dominants chez nos patients sont les stades les plus sévères III et VI 25%, 40%.La majorité des patients ont un manque de fer pour NYHA I (75%) et NYHA VI (62,5%), par contre dans NYHA II (67%) et NYHA III (60%) la majorité de nos patients n'ont pas une carence martiale.

Patients	Dyspnée(NYHA)			
	I	II	III	VI
Nombre	4	3	5	8
%	20%	15%	25%	40%

Tableau 21 : La répartition des patients selon la dyspnée(NYHA).

Patients	Dyspnée(NYHA)			
	I	II	III	VI

Avec carence	3 (75%)	1 (33%)	2 (40%)	5 (62.5%)
Sans carence	1 (25%)	2 (67%)	3 (60%)	3 (37,5%)

Tableau 22 : les patients présentant NYHA avec ou sans carence martiale.

III.2. Les signes para cliniques :

III.2.1. BBGC/ACFA :

Selon BBGC/ACFA :

Cet examen est également recommandé en première intention. Il permet de déterminer l'activité électrique du cœur, son rythme et sa conduction. Il devra rechercher une anomalie, notamment trouble du rythme, troubles de la repolarisation, séquelle d'infarctus, hypertrophie ventriculaire gauche. Un ECG normal ne doit pas faire douter du diagnostic d'IC en phase aiguë.

Patients	**BBGC**	**ACFA**	**BBGC/ACFA**	**Avec carence**			**Sans carence**		
				BBGC	**ACFA**	**BBGC/ACFA**	**BBGC**	**ACFA**	**BBGC/ACFA**
Nombre	4	8	3	1	5	1	3	3	2
%	20%	40%	15%	20%	62.5 %	33.33%	80%	37.5 %	66.66%

Tableau 23 : La répartition des patients selon le BBGC ou ACFA avec ou sans carence martiale.

III.2.2. La FEVG :

Selon FEVG :

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). C'est la mesure la plus importante mais qui doit être prise dans son contexte clinique. Un épaississement de la paroi du ventricule gauche ou une régurgitation mitrale pourra faussement conserver une FEVG alors que le cœur est en souffrance.

40% des cas ont une FEVG conservée, 20% est présenté une FEVG modérément altérée et enfin 40% ont une FEVG avec une altération sévère.

La majorité relative de nos patients ont une carence martiale, surtout chez qui ont une FEVG modérément altérée (75%).

Patients	FEVG			Avec carence			Sans carence		
	Conservée (>50%)	M.A (40-50) %	A.S (<50 %)	Conservée	M.A	A.S	Conservé	M.A	A.S
Nombre	8	4	8	4	3	4	4	1	4
%	40%	20%	40%	50%	75 %	50 %	50%	25 %	50 %

Tableau 24 : La répartition des patients selon FEVG avec ou sans carence martiale.

III.2.3. La prise de diurétique :

Selon la prise de diurétique :

- ✓ Ils sont indispensables dans le traitement de la rétention hydro sodé.
- ✓ Si les diurétiques de l'anse n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité en usage chronique, ils ont par contre modifie le pronostic de l'IVG.
- ✓ En effet, en cas de décompensation d'insuffisance cardiaque, l'administration de furosémides provoque un brusque accroissement du volume urinaire émis par inhibition de la réabsorption de chlore et de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, et ceci afin de réduire la quantité de liquide dans le corps et éviter ainsi les œdèmes.

La prise de diurétique est un autre signe majeur d'un mauvais pronostic, la majorité absolue de ces 20 patients utilisent ce traitement, presque la moitié d'entre eux souffrent d'une carence en fer.

Patients	La prise de diurétique	Avec carence	Sans carence

Nombre	18	8	10
%	90%	44,44%	55,55%

Tableau 25 : la prise de diurétique des patients avec ou sans carence martiale.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. (INVS, 2016, Santé publique France. Maladies cardio-vasculaires. Insuffisance cardiaque.Prévalence. (MAJ 28/10/2016).
2. AS Go J Yang LM Ackerson Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure : The anemia in chronic heart failure : Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation 2006.
3. A Qaseem LL Humphrey N Fitterman Treatment of anemia in patients with heart disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013.
4. JN Nanas C Matsouka D Karageorgopoulos Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006 (48).
5. A Cohen-Solal T Damy M Terbah High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail 2014 (16).
6. S Anker *et coll.N Engl J Med 2009; publication avancée en ligne le 17 novembre 2009 (10.1056/NEJMoa0908355).*
7. CHAIB Karima, HOCINI Nabila, BOUTADARA Mbarek (2015). Mejhert, M.et al. Int J cardiol 2006.
8. Anémie et insuffisance cardiaque ; Alain Guérin 2003.
9. Sébastien Nassiet (2015),(1) Lacroix, D. (2010). Cardiologie Sous l'égide du Collège National des Enseignants de Cardiologie. ELSEVIER MASSON S.A.S.
10. BABA AHMED Sarah & MAHMOUDI Ikram (2017),,,, . Calop J. Pharmacie clinique et thèrapeutique [Internet]. 2012 [cited 2017 May 13]. Available from: http://site.ebrary.com/id/10890552.
11. Demba LAM, Georges CLOATRE, Jean-Marie Donnadieu Service de Cardiologie du CMCK(2013).
12. BABA AHMED Sarah & MAHMOUDI Ikram (2017),20. Sanghi P. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. Eur Heart J. 2004.
13. -- Demba LAM, Georges CLOATRE, Jean-Marie Donnadieu Service de Cardiologie du CMCK(2013).
14. Insuffisance cardiaque : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques F. Pousset, R. Isnard, M. Komajda, Mr. BENBACHIR Hamza, Mr. NAAS Hichem, Elsevier. Janvier 2005.
15. Mr. BENBACHIR Hamza, Mr. NAAS Hichem, Elsevier Masson. Mai 2012.
16. Baguin le metabolism de fer, mini review hématologie. Mars 2002.
17. Mr. BENBACHIR Hamza, Mr. NAAS Hichem, Itske M, Korver O, Lilian B.M 2000.
18. Mr. BENBACHIR Hamza, Mr. NAAS Hichem, Morgan EH, Oates PS 2002.
19. Olivier L, Martine R, Mathilde D, Marie-laurent et al.
20. E. Cadet, M. Gadenne, D. Capron, J rpchette. Revue medicine interne 2005.
21. Kamneth K, Marshall A, L, Joseph 2016.
22. Mr. BENBACHIR Hamza, Mr. NAAS Hichem, C Beaumont, F. Hergaux. Mai 2005.
23. Brissot.P, Ropert.M, Le Lan. C, Loreol.O. biochimie et biophysi Acta. Elsevier B.V2012.
24. Mr. BENBACHIR Hamza, Mr. NAAS Hichem, S. Omar, M. Feki, N. Kaabachi Ann Biol Clin2006.
25. Hématologie, Aspect recent du metabolism du fer. Citation 5mai 2017.
26. C. Beaumont, R. Girot Elsevier Masson, 2016.
27. L'hépcidine, la grande dame de fer. Institut Cohin , Paris.2006.

28. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. J Card Fail 2011.

29. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouris CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observerblinded trial. J Am Coll Cardiol 2008.

30. (E.A. Jankowska et al., submitted for publication).
31. Varma A, Appleton DL, Nusca A, Lipinski MJ, Goudreau E, Cowley MJ, Wittkamp M, Vetrovec GW, Abbate A. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. Minerva Cardioangiol 2010;58:1–10.
32. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart.
33. Simonis G, Mueller K, Schwarz P, Wiedemann S, Adler G, Strasser RH, Kulaksiz H. The iron-regulatory peptide hepcidin is upregulated in the ischemic and in the remote myocardium after myocardial infarction. Peptides 2010;31: 1786–1790.

29. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;296:H585–H593.

30. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration.

31. Toblli JE, Cao G, Rivas C, Kulaksiz H. Heart and iron deficiency anaemia in rats with renal insufficiency: the role of hepcidin. Nephrology 2008.

32. Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. J Cli Invest 1976.
33. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. Eur J Clin Nutr 2007.
34. 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 2007.

35. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouris CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance

in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observerblinded trial. J Am Coll Cardiol 2008.

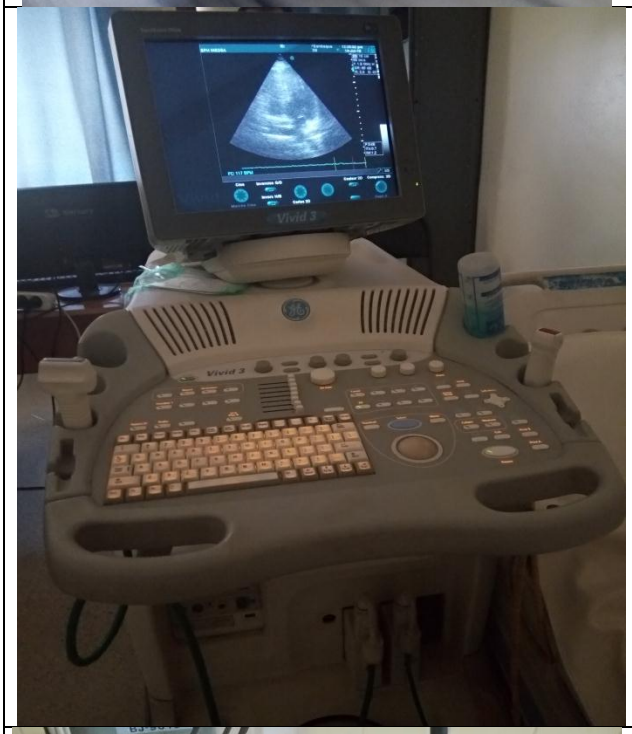
36. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. J Nephrol 2008.
37. Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. Congest Heart Fail 2009;
1. Iron deficiency and heart failure : diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives, Ewa A.Jankowska, Stephan von Haehling, Stephan D. Anker, Lain C. Macdougall and Piotr Ponikowski.
38. (Lopez A et al. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016;387:907-16).
39. fer (Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic.
40. J Am Coll Cardiol 2004;44:959–66. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.070.).
41. . **Agarwal R**. Nonhematological benefits of iron. Am J Nephrol 2007;27:565-71.
42. **Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al**. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: An overview. J Gen Intern Med 1992;7:145-53.
43. . Pharmacol Ther. 2015 Feb;146:35-52. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.004. Epub 2014 Sep 7.**The iron-regulatory hormone hepcidin: a possible therapeutic target?** Rochette L[1], Gudjoncik A[2], Guenancia C[2], Zeller M[3], Cottin Y[2], Vergely C[3].
44. Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. Encycl Med Chir Hématologie 2009;13-006-D-50
45. Komajda, M., Les progrès médicamenteux devancent ceux de l'organisation des soins. Le concours médical, 2013. 6(135): p. 442.
46. Ho, K.K., et al., The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol,1993. 22(4 Suppl A): p. 6A-13A.
47. Jondeau, G., [The difficulty in diagnosing heart failure in the elderly]. Presse Med, 2004. 33(16): p. 1083-5. La carence en fer est élevée chez les patients ayant plus de 2 pathologies associée à leur IC par rapport à ceux qui ont moins de deux pathologies associées.
48. . Komajda, M., et al., [Recommendations for the diagnosis and management of cardic failure in the elderly subject]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2004. 97(7-8): p. 803-22..
49. inférieurs Norton, C., et al., Epidemiology and cost of advanced heart failure. Prog Cardiovasc Dis, 2011. 54(2): p. 78-85.
50. Puisieux, F., et al., [Congestive heart failure in the elderly. Value of Doppler echocardiography]. Rev Med Interne, 1995. 16(8): p. 595-60
51. von Haehling EA Jankowska DJ van Veldhuisen Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2015
52. von Haehling EA Jankowska DJ van Veldhuisen Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2015
53. Bounhoure, Les effets du vieillissement sur le système cardio-vasculaire, ed. Frison-Roche. 1999, PARIS.
54. Mosterd, A. and A.W. Hoes, Clinical epidemiology of heart failure. Heart, 2007. 93(9): p. 1137-46.

55. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA et al. Iron deficiency inchronic heart failure: an international pooled analysis. Am
56. (Inglis SC et coll 2008). Hot summers and heart failure: seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994-2005). Heart J 2013;165(4):575-82.
57. Dr MAXIME BORGEAUD a et Pr ARNAUD PERRIER a Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 1747-51 Carence en fer : une nouvelle cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

ANNEXES

	**« Automate Sysmex KX-21N »**
	**« Premier réactif du fer »**
	**« Deuxième réactif du fer »**
	**« Premier réactif de la ferritine »**

	**« Deuxième réactif de la ferritine »**
	**« ARCHITECT Ferritin »**
	**« Les réactifs de la TIBC (liquide, poudre) »**
	**« Réactif poudre de la TIBC »**

	**« Centrifugeuse »**
	**« Eco-cœur »**
	**« ECG »**

Selon la classification des malades et la ré hospitalisation:

Dans notre étude, nos patients sont classés comme ci-dessus :

patients	Nom et prénom	Type d'IC	Rehospitalisation	décédé
1	allaoui kheira	Gauche	Non	
2	Bouchnafa Elaide	Globale		*
3	Benbaha Habiba	Gauche		*
4	Belkhiri Bouabdellah	Gauche	Non	
5	Bentorkia F/Z	Globale		*
6	Benzoubiri AEK	Globale	Oui*	
7	Mansori F/Z	Globale		*
8	Mezzagrit Massoud	Droite	Non	
9	Belheniche Rekia	Droite	Oui	
10	Kameli Mouhamed	Globale	Oui***	
11	Bouzidi Rahma	Droite	Oui	
12	Othmani Rabeh	Droite	Oui*	
13	Gheffari Aicha	Globale		*
14	Ouldcherchali MO	Droite	Oui	
15	Deifallah Fatiha	Globale		*
16	Abdennabi Ali	Droite	Non	
17	Benyeza Aicha	Droite	Non	
18	Benkhaled Noreddine	Globale	Non	
19	Benlekhell Anissa	Droite	Non	
20	Brahim Bouzid Fatma	Globale	Oui	

Annexe 01 : noms et prénoms des malades suivis dans notre étude avec le type de décompensation cardiaque et ré hospitalisation de ces derniers.

Remarque :

Oui* : Ré hospitalisation pour l'établissement de traitement de fer par voie IV.

Oui** : On veut établir le traitement de fer par voie IV mais ce patient présente une polyglobulie.

Patients	=ou+ de 2 maladies	Avec carence	Sans carence
Nombre	10	6	4
%	50%	60%	40%

Annexe 02 : La répartition des patients selon qui présentent plus de deux maladies avec ou sans carence martiale.

Patients	Anémie	
	Avec carence	Sans carence
Nombre	2	2
%	50%	50%

Annexe 03 : la répartition des patients représentant deux maladies ou plus avec l'anémie.

Patients	< à 2 maladies	Avec carence	Sans carence
Nombre	7	4	3
%	35%	57 ,14%	42,85%

Annexe 04 : La répartition des patients selon qui présentent inférieur à deux maladies avec ou sans carence martiale.

Patients	Anémie	
	Avec carence	Sans carence
Nombre	**2**	**1**
%	**66,66%**	**33,33%**

Annexe 05 : la répartition des patients représentant moins de deux maladies.

	dyspnée				avec	sans	FEVG			ECG				Anémie
patients	stade 1	stade 2	stade 3	stade 4	carence	carence	conservé	M,A	A,S	ACFA	BBGC	ACFA/BBGC	sinusal	
patient 1	*				*		*			*				
patient 2				*		*			*			*		*
patient 3			*		*				*			*		
patient 4				*		*	*			*				
patient 5			*			*	*			*				
patient 6				*	*			*					*	*
patient 7				*	*			*		*				*
patient 8		*				*		*			*			*
patient 9		*				*			*			*		*
patient 10	*				*			*					*	
patient 11				*	*		*						*	*
patient 12		*			*				*	*				
patient 13				*	*		*			*				*
patient 14	*					*	*						*	*
patient 15			*			*			*				*	
patient 16	*				*				*				*	
patient 17			*			*	*			*				
patient 18				*		*			*				*	
patient 19				*	*		*						*	
patient 20			*		*				*	*				

Annexe 06