

Les conséquences de la carence martiale au-delà de l'anémie

The consequences of iron deficiency beyond anaemia

Soulef Guendouz

Hôpital Henri Mondor, service de cardiologie, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

e-mail : <soulef.guendouz@aphp.fr>

Résumé

La carence martiale a des conséquences bien avant la survenue de l'anémie dont l'apparition est plus tardive. La carence martiale engendre de la fatigue, diminue la capacité à l'effort, la concentration et la qualité de vie. Elle est reconnue comme une comorbidité chez les patients insuffisants cardiaques car elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité. Le fer est essentiel dans le métabolisme cellulaire. Il participe à de très nombreuses réactions enzymatiques indispensables à la vie, notamment les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale. Plusieurs études ont montré que la carence martiale traitée par l'administration de fer (intraveineux) améliore les symptômes, l'état général, la capacité à l'effort, la qualité de vie, diminue la fatigue et le taux d'hospitalisation. Dans les maladies inflammatoires, la supplémentation en fer par voie veineuse est plus efficace que la forme par voie orale. Compte tenu des conséquences de la carence martiale, il est nécessaire de la détecter et de la traiter rapidement pour éviter les effets non érythropoïétiques et l'évolution irrémédiable vers l'anémie.

■ **Mots clés** : carence martiale, comorbidité, fatigue, capacité à l'effort, fer intra veineux, mitochondrie

Abstract

Iron deficiency has consequences well before the onset of anemia, which develops later. Iron deficiency causes fatigue, decreases exercise capacity, concentration and quality of life. It is recognized as a comorbidity in patients with heart failure because it is associated with an increase in morbidity and mortality. Iron is essential in cellular metabolism. It is involved in many enzymatic reactions essential to life, including the oxidation-reduction reactions of the mitochondrial respiratory chain. Several studies have shown that iron deficiency treated with intravenous iron improves symptoms, overall condition, exercise capacity, quality of life, reduces fatigue and hospitalization rate. In inflammatory pathologies, intravenous iron supplementation is more effective compared to the oral form. Given the consequences of iron deficiency, it is necessary to detect and treat it quickly to avoid non-erythropoietic effects and the irreversible development of anemia.

■ **Key words**: iron deficiency, comorbidity, fatigue, exercise capacity, intravenous iron, mitochondria

HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive

*Cet article est issu du symposium *La carence martiale, au-delà de l'anémie*, qui a eu lieu le 24 mars 2018 à l'occasion des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. Cet événement était organisé par John Libbey Eurotext avec le soutien institutionnel du laboratoire Vifor Pharma.

Tirés à part : S. Guendouz

La carence martiale sans anémie est reconnue par l'OMS comme un problème de santé publique qui concerne un nombre considérable

d'individus. La carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde [1]. Elle est cherchée en général dans le bilan d'anémie, qui

Pour citer cet article : Guendouz S. Les conséquences de la carence martiale au-delà de l'anémie. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 461-467. doi : 10.1684/hpg.2018.1606

est une conséquence tardive. Récemment, on s'est intéressé de plus en plus aux conséquences de la carence martiale en l'absence d'anémie. D'abord parce que c'est une affection endémique, avec une prévalence qui varie en fonction des régions. Aux États-Unis, une étude a montré que 11 à 13 % des femmes non ménopausées ont une carence en fer sans anémie [2]. En France, le taux était à 20 % [3]. De plus, la connaissance du métabolisme du fer est meilleure avec la découverte depuis quelques années de l'hepcidine (hormone synthétisée dans le foie qui intervient dans la régulation du fer). Enfin, plusieurs essais thérapeutiques ont montré des bénéfices à la supplémentation en fer.

Définition de la carence martiale

Un groupe d'expert a proposé une définition de la carence martiale : « *La carence en fer est une affection liée à la santé dans laquelle la disponibilité en fer est insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme et qui peut être présente avec ou sans anémie* » [4].

Cette carence martiale est dite absolue quand les stocks de fer (évalué par le taux de ferritine) sont diminués entre autres par la malnutrition, la mauvaise absorption, la perte sanguine (les plus fréquents étant les saignements gastro-intestinaux).

Elle est dite fonctionnelle lorsqu'en présence d'inflammation, la disponibilité du fer est réduite par diminution de sa mobilisation (évaluée par la transferrine, qui est la protéine de transport du fer). Elle est causée essentiellement par l'hepcidine, hormone peptidique synthétisée par le foie, qui a un rôle majeur dans la régulation du fer. En situation clinique normale, l'hepcidine inhibe la libération du fer par les entérocytes, limitant l'absorption du fer par voie orale. De plus, l'hepcidine inhibe le relargage du fer de réserve par les macrophages du système réticulo-endothélial. En situation inflammatoire, le taux d'hepcidine augmente, diminuant la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse [5].

Le diagnostic est posé lorsque la ferritine sérique est inférieure à 30 µg/L en l'absence d'inflammation. Dans les pathologies inflammatoires, les seuils de définition de la ferritine sont plus élevés. Par exemple, en cas d'insuffisance cardiaque, la carence est définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou si la ferritinémie se situe entre 100 et 299 µg/L, par un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 20 %. En cas d'insuffisance rénale chronique, la définition est différente en fonction de la dialyse ou d'un traitement par agents stimulants de l'érythropoïèse. Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le diagnostic de la carence en fer dépend de la présence ou non d'une inflammation.

Physiopathologie

Au-delà du rôle connu dans l'érythropoïèse, le fer est un élément essentiel dans de nombreux processus biologiques. Il intervient dans le transport de l'oxygène avec l'hémoglobine et la myoglobine, participe à de très nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la vie, notamment d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale, la régulation des gènes et l'immunité cellulaire ou encore la protection contre le stress oxydatif. Le maintien de l'équilibre du fer est important dans les cellules à forte demande énergétique tels que les myocytes squelettiques et les cardiomyocytes [6]. En effet, les mitochondries abondantes dans ces cellules nécessitent du fer pour fournir de l'énergie à la contraction musculaire répétée [7] (*figure 1*). Ce qui explique la diminution de la capacité à l'effort et la fatigue en cas de carence en fer, même en l'absence d'anémie. Ces symptômes sont non spécifiques et se retrouvent également dans l'anémie. Des études ont montré que la correction d'une carence en fer chez des patients sans anémie a des bénéfices.

“ **Le fer est un élément essentiel dans de nombreux processus biologiques. Il intervient dans le transport de l'oxygène avec l'hémoglobine et la myoglobine, participe à de très nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la vie, notamment d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale, la régulation des gènes et l'immunité cellulaire ou encore la protection contre le stress oxydatif** ”

Impact clinique de la carence en fer

Les symptômes de la carence en fer ne sont pas spécifiques :

- fatigue [8, 9],
- altération de la capacité à l'exercice [10],
- diminution de la fonction cognitive [11],
- syndrome des jambes sans repos [12],
- fragilité capillaire [13]. . .

Dans certaines maladies chroniques, telles l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), cette carence martiale altère la qualité de vie. Dans l'insuffisance cardiaque, elle augmente la mortalité et le taux d'hospitalisation. Ainsi, il est important de la dépister pour une prise en charge rapide.

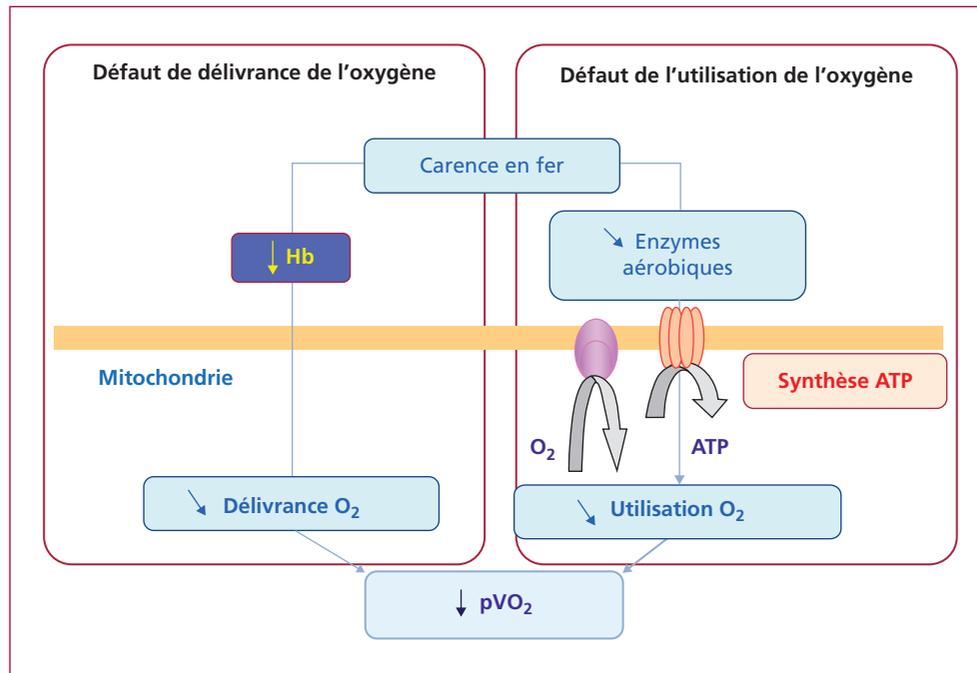


Figure 1. Effet de la carence martiale (d'après [7]).

La fatigue

La fatigue est le symptôme le plus fréquent et le moins spécifique. Il peut être expliqué par l'altération du métabolisme énergétique des mitochondries [14]. Plusieurs essais thérapeutiques ont évalué les effets d'un traitement par fer chez des femmes avec carence martiale sans anémie et ont montré une amélioration de la fatigue [8, 15]. Ces données sont confirmées par une méta-analyse récente (vingt études randomisées et observationnelles) chez des patients ayant une carence martiale sans anémie montrant que l'administration de fer améliore la fatigue [16].

“ L'administration de fer améliore la fatigue chez les patients ayant une carence martiale sans anémie ”

Diminution de la fonction cognitive

L'administration de fer par voie orale pourrait augmenter les performances cognitives d'après deux études où il a été montré un bénéfice de supplémentation en fer *versus* placebo chez des femmes ayant une carence martiale sans anémie [11, 17].

Cependant, une méta-analyse récente ne montre pas de conséquences de manière significative de la carence martiale chez des individus sans anémie concernant leur

niveau scolaire ou le développement mental et psychomoteur des nourrissons [16].

Impacts de la carence martiale isolée dans le contexte de l'insuffisance cardiaque

La carence martiale avec ou sans anémie est plus fréquente que l'on ne pense chez l'insuffisant cardiaque chronique avec un taux de prévalence qui varie considérablement entre 37 et 72 % suivant la définition [6, 18-23].

De nombreuses études ont évalué cliniquement les conséquences de la carence martiale, indépendamment de l'anémie, chez les patients insuffisants cardiaques plus particulièrement à fraction d'éjection réduite. De façon prévisible, elle réduit la capacité à l'exercice avec ou sans anémie. Okonko *et al.* ont montré que les patients ayant une carence martiale ont une capacité d'exercice plus faible par rapport à celle sans carence martiale avec un pic VO₂ max à 11,4 vs. 14,9 mL/kg/min et une pente VE/VCO₂ plus raide [20]. De même, Jawkowski *et al.* ont montré que la carence martiale diminue la tolérance à l'effort, indépendamment du taux d'hémoglobine et de la sévérité de la maladie [24] (figure 2). La carence martiale diminue également la qualité de vie [25, 26].

De plus, les études ont montré une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

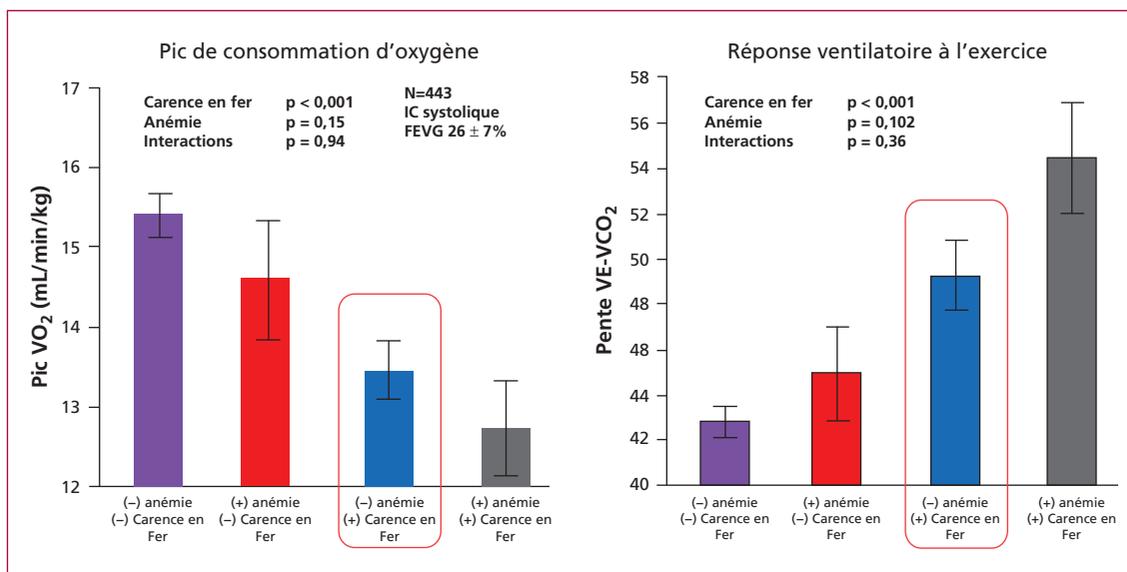


Figure 2. Capacité d'exercice en fonction de la carence martiale et ou anémie (d'après [24]).

Jankowska *et al.* ont observé chez environ 500 insuffisants cardiaques que la carence martiale était liée à une augmentation de la mortalité et de l'hospitalisation [21]. La carence martiale seule, indépendamment de l'anémie, altère le pronostic vital.

“ La carence martiale seule indépendamment de l'anémie altère le pronostic vital dans l'insuffisance cardiaque ”

Okonko *et al.* [20] ont rapporté que les patients ayant une carence martiale ont 2 à 4 fois plus de risque de décès par rapport à ceux n'ayant pas de carence martiale (y compris pour ceux ayant une anémie).

Dans une autre étude de 1 500 patients insuffisants cardiaques, la carence martiale est un prédicteur indépendant de mortalité (augmentation du risque d'hospitalisation et de mortalité) [18, 27] (figure 3).

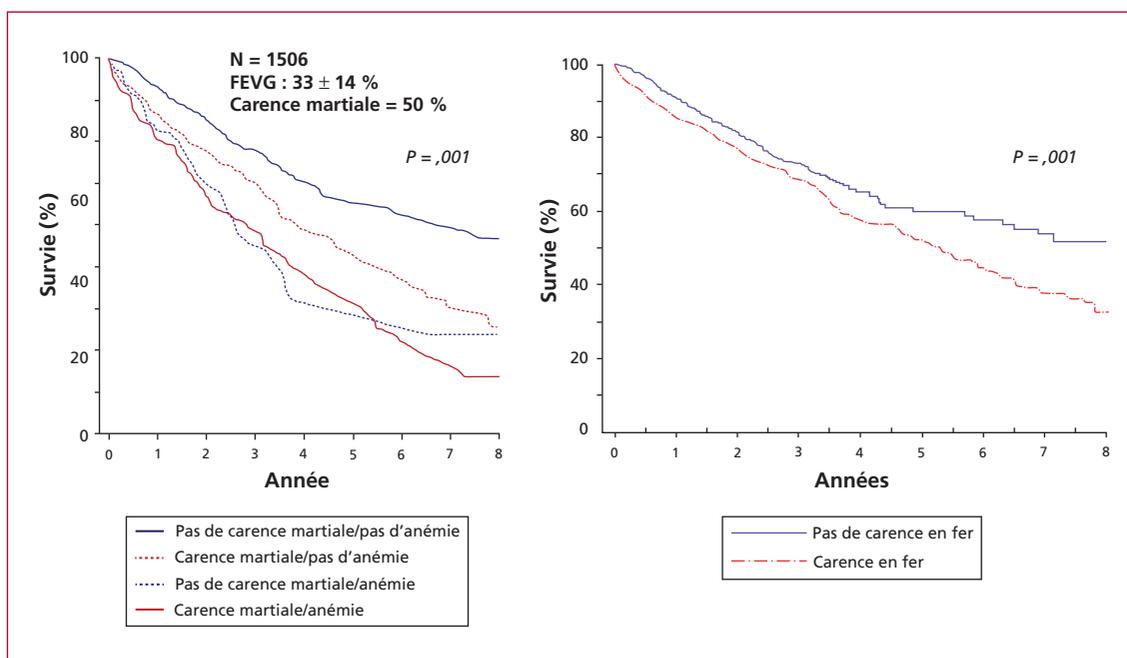


Figure 3. Survie en fonction de la carence martiale et/ou anémie (d'après [18]).

Bénéfices du traitement de la carence martiale chez l'insuffisant cardiaque, indépendamment de l'anémie

Étant donnée la prévalence importante de la carence martiale, des conséquences négatives, il est recommandé de la traiter par supplémentation en fer.

Des études préliminaires avaient montré une amélioration des symptômes et de la capacité à l'effort après administration de fer par voie intraveineuse.

L'étude FAIR-HF [28] est le premier essai multicentrique randomisé, en double aveugle, qui compare le carboxymaltose ferrique (fer intraveineux) au placebo. Les résultats sont en faveur de la supplémentation intraveineuse en fer avec une amélioration des symptômes (régression significative d'un point selon la classification NYHA), du test de marche et de la qualité de vie (indépendamment de l'anémie) (50 % *versus* 28 %), avec peu d'effet indésirable. Il n'a pas été montré de différence significative en termes d'hospitalisations ou de mortalité.

L'étude CONFIRM-HF [29] confirme les résultats observés dans l'étude FAIR-HF (avec quasiment la même méthodologie) : la supplémentation en fer par voie intraveineuse est associée à une amélioration du test de marche, des symptômes (stade NYHA), de la capacité à l'effort et de la qualité de vie mais aussi une réduction du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il n'y a pas de différence en termes de mortalité.

L'étude EFFECT-HF [30] confirme les résultats précédents avec l'amélioration de la capacité à l'exercice après perfusion de carboxymaltose ferrique (comparé au placebo ou à la prise de fer par voie orale) chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, en diminuant les symptômes, en améliorant le pic de VO₂ max et la qualité de vie indépendamment de la présence de l'anémie.

“ Le traitement par fer intraveineux améliore les capacités à l'effort et diminue le risque d'hospitalisation chez le patient insuffisant cardiaque ”

Deux méta-analyses [31, 32] comprenant cinq études cliniques (dont l'essentiel des données sont issues de FAIR-HF et CONFIRM-HF) ont comparé la substitution ferrique intraveineuse par rapport au placebo, et concluent que cette thérapie diminue le taux d'hospitalisation.

En revanche, l'étude IRONOUT [33] a montré que la substitution en fer par voie orale à forte dose comparé au placebo chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite n'augmentait pas la ferritinémie ni le

pic de VO₂ max. La malabsorption du fer peut expliquer que le traitement per os ne fonctionne pas. De plus, le fer oral est mal toléré sur le plan digestif (nausées – diarrhées – ballonnements).

Il en résulte que l'European Society of Cardiology (ESC 2016) a désigné la carence martiale comme une comorbidité importante de l'insuffisance cardiaque, indépendamment de l'anémie, et a recommandé le dépistage systématique d'une carence martiale chez tous les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite symptomatiques. En cas de carence martiale avérée, le traitement recommandé par l'ESC est le carboxymaltose ferrique (fer intraveineux) (classe IIa, niveau A) [34].

“ La carence martiale est une comorbidité importante de l'insuffisance cardiaque, indépendamment de l'anémie ”

Carence martiale et insuffisance rénale chronique

La prévalence est également élevée chez les patients insuffisants rénaux chroniques (58 % pour les hommes et 70 % pour les femmes) [35]. Les néphrologues sont plus centrés sur l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique dont la cause principale est la carence martiale contrairement aux cardiologues dans l'insuffisance cardiaque qui ont eu plus de preuves concernant la carence martiale isolée, sans anémie. L'anémie dans l'insuffisance rénale chronique est associée à une altération des capacités à l'exercice et de la qualité de vie [36].

La carence en fer est systématiquement cherchée avant la mise en route d'un traitement par les agents stimulants de l'érythropoïèse [37], selon les recommandations.

L'insuffisance rénale est une comorbidité fréquente dans l'insuffisance cardiaque

Un post-hoc de l'étude FAIR-HF analyse l'effet du traitement par fer intraveineux chez les patients ayant une insuffisance rénale sans anémie (définie par DFG < 60 mL/min/1,73) en insuffisance cardiaque (130 dans le groupe traitement et 73 dans le groupe témoin) Comparativement au groupe placebo, les patients substitués en fer ont augmenté le débit de filtration glomérulaire [38].

Carence martiale et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

En fonction de la population étudiée, la prévalence de la carence martiale chez les patients ayant une MICI varie

entre 13 et 90 %. L'anémie ferriprive est très fréquente en cas de MICI. La carence martiale sans anémie altère la qualité de vie des patients. Selon le Consensus Européen publié en 2015 [39], l'administration intraveineuse de fer doit être privilégiée chez les patients atteints de MICI active, ce d'autant qu'ils ont présenté une intolérance au fer oral, qu'ils ont une anémie avec hémoglobine < 10 g/dL. Étant donné que l'anémie ferriprive récidive fréquemment et rapidement, il est nécessaire de faire un traitement d'entretien du fer. L'étude FERGI main démontre que la carboxymaltose ferrique *versus* placebo prévient la récurrence de l'anémie chez les patients MICI en carence martiale isolée [40].

Conclusion

La carence martiale est une affection fréquente, avec ou sans anémie. Elle est considérée comme une comorbidité dans l'insuffisance cardiaque. Elle entraîne des conséquences en altérant la qualité de vie, les capacités à l'effort, la fatigue, dans certaines situations notamment dans l'insuffisance cardiaque augmente le risque de décès et d'hospitalisation.

Plusieurs études ont montré des effets bénéfiques d'une supplémentation par fer.

En cardiologie, la carence en fer est devenue une cible thérapeutique indépendamment de l'anémie chez les patients insuffisants cardiaques. Des études seraient nécessaires pour pouvoir évaluer l'administration de fer chez les patients ayant une carence martiale seule sans anémie dans la population d'insuffisants rénaux ou autres maladies inflammatoires chroniques.

Take home messages

- La carence martiale a des conséquences non érythropoïétiques avant la survenue de l'anémie.
- La carence martiale a un impact sur la qualité de vie.
- La carence martiale est reconnue comme une comorbidité importante de l'insuffisance cardiaque, indépendamment de l'anémie.
- Plusieurs essais thérapeutiques ont montré des effets bénéfiques à la supplémentation en fer indépendamment de l'anémie, notamment par voie veineuse dans l'insuffisance cardiaque en améliorant la capacité à l'effort, la qualité de vie, et en diminuant le taux d'hospitalisation.

Soutien : cet article est issu d'un symposium organisé par John Libbey Eurotext avec le soutien institutionnel du laboratoire Vifor Pharma.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : interventions ponctuelles pour le laboratoire Vifor Pharma.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001 ; 4 : 537-45.
2. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 437-43.
3. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU. VI. MAX study (SUpplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants). *Eur J Clin Nutr* 1998 ; 52 : 383-8.
4. Cappellini MD, Camaschella C, Comin-Colet J, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions : International expert opinion on definition and diagnosis. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 1068-78.
5. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. A putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003 ; 101 : 2461-3.
6. **Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure : looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ* 2016 ; 25 (3) : 209-216.**
7. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity : A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001 ; 131 : 676S-88S discussion 688S-690S.
8. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women : Double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003 ; 326 (7399) : 1124.
9. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis : a systematic review. *Eur J Haematol* 2016 ; 96 : 618-28.
10. Brownlie T, 4th, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 437-43.
11. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996 ; 348 : 992-6.
12. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome : An evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 2267-302.
13. Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, et al. Low iron stores : A risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. *Eur J Dermatol* 2007 ; 17 : 507-12.
14. Wang W, Bourgeois T, Klima J, et al. Iron deficiency and fatigue in adolescent females with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* 2013 ; 19 : 225-30.
15. Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, et al. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 441-8.
16. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis : a systematic review. *Eur J Haematol* 2016 ; 96 : 618-28.
17. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 778-87.
18. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in heart failure : a systematic review and meta-analysis of international studies. *Am Heart J* 2013 ; 165 (4) : 575-82.
19. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency : an emerging therapeutic target in heart failure. *J Intern Med* 2014 ; 265 (1) : 141-50.

- 20.** Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure : Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 1241-1251.
- 21.** Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency : an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 1872-1880.
- 22.** Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. *Results from the Studies Investigating Co-Morbidities Aggravating Heart Failure Int J Cardiol* 2016 ; 205 : 6-12.
- 23.** Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014 ; 16 : 984-91.
- 24.** Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2011 ; 17 : 899-906.
- 25.** Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013 ; 15 : 1164-2117.
- 26.** Enjuanes C, Klip I, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014 ; 174 : 268-75.
- 27.** Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014 ; 35 (36) : 2468-76.
- 28.** Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2436-2448.
- 29.** Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 657-68.
- 30.** van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. ; EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* 2017 ; 136 (15) : 1374-1383.
- 31.** Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016 ; 18 (7) : 786-95.
- 32.** Qian C, Wei B, Ding J, et al. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency : A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016 ; 32 : 151-9.
- 33.** Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF ; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency- The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 317 (19):1958-1966.
- 34.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016 ; 18 (8) : 891-975.
- 35.** Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 57-61.
- 36.** Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease : an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007 ; 64 : 53-7.
- 37.** Druke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment : reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012 ; 82 : 952-60.
- 38.** Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function : an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015 ; 17 : 329-39.
- 39.** Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 211-22.
- 40.** Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. ; FERGI Study Group. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 (3) : 269-77.