



**HAL**  
open science

# Prescription de Venofer® en anté-partum : à propos d'une série de 105 patientes

Céline Lecoutteux

► **To cite this version:**

Céline Lecoutteux. Prescription de Venofer® en anté-partum : à propos d'une série de 105 patientes. Gynécologie et obstétrique. 2008. dumas-00666069

**HAL Id: dumas-00666069**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00666069v1>

Submitted on 3 Feb 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Centre Hospitalier Universitaire de Rouen  
Hôpitaux de Rouen**

**ECOLE DE SAGES-FEMMES**

**PRESCRIPTION DE VENOFER® EN ANTE-PARTUM :  
A propos d'une série de 105 patientes**

Mémoire présenté par  
Mademoiselle Céline LECOUTTEUX  
Née le 10 décembre 1983

**DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME**

**PROMOTION 2008**

Je remercie Monsieur le Professeur Verspyck pour ses précieux conseils  
et pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Je remercie Madame Leguen pour ses conseils et ses encouragements.

J'adresse mes remerciements au Docteur Christian Causse ainsi qu'à Madame Anne-lise  
Cadet pour avoir répondu à mes questions.

Un grand merci à ma famille, mes parents, qui m'ont toujours soutenus  
et qui ont su m'aider.

Un grand merci à Stéphane pour sa patience, son réconfort  
et son soutien dans les moments difficiles.

Et enfin merci à mes amis de longue date, mes camarades de cours, pour leur soutien et  
les excellents moments passés auprès d'eux.



## SOMMAIRE

Introduction	1
Première partie : revue de la littérature	
<b>1. Modifications hématologiques</b>	<b>2</b>
1-1 Rappels hématologiques	2
1-1-1 Erythropoïèse	2
1-1-2 Examen des éléments figurés du sang	2
1-2 Modifications physiologiques de la femme enceinte	4
1-2-1 Modifications hématologiques de la grossesse	4
1-2-2 Stock de fer du fœtus	6
<b>2. Physiopathologie des anémies</b>	<b>8</b>
2-1 Anémies hyposidérémiques	8
2-1-1 Anémie inflammatoire	8
2-1-2 Anémie par carence martiale	9
2-2 Les autres anémies	13
2-2-1 Anémies par insuffisance médullaire qualitative	13
2-2-2 Anémies aiguës hémorragiques	14
2-2-3 Anémies hémolytiques	14

<b>3. Vénofer®</b>	<b>15</b>
3-1 Composition	15
3-2 Forme pharmaceutique	15
3-3 Propriétés pharmacologiques	15
3-3-1 Propriétés pharmacodynamiques	15
3-3-2 Propriétés pharmacocinétiques	16
3-4 Pharmacovigilance	17
3-4-1 Toxicité	17
3-4-2 Effets indésirables	17
3-4-3 Incidents	18
3-4-4 Grossesse et allaitement	18
3-5 Indications thérapeutiques retenues par l'AMM	19
3-6 Contre-indications	20
3-7 Interactions médicamenteuses	20

## Deuxième partie : étude clinique

<b>1. Méthodologie</b>	<b>22</b>
1-1 Objectifs	22
1-2 Matériels et méthode	22
1-2-1 Recueil des informations	22
1-2-2 Paramètres étudiés	23
1-2-3 Méthodes statistiques	24
<b>2. Résultats</b>	<b>25</b>
2-1 Caractéristiques de la population étudiée	25
2-1-1 Âge maternel	25
2-1-2 Situation familiale	25
2-1-3 Origine géographique	25
2-1-4 Situation socio-économique	26
2-1-5 Addictions	27
2-1-6 Indice de Masse Corporelle	28
2-1-7 Multiparité/gestité	28
2-1-8 Antécédents	28
2-2 La grossesse	30
2-3 Le diagnostic de l'anémie	31
2-3-1 Circonstances de découverte	31
2-3-2 Bilan réalisé	31
2-3-3 Termes de prise en charge	32
2-3-4 Différents résultats sanguins	32

2-4 Le Vénofer®	36
2-4-1 Termes du Vénofer®	36
2-4-2 Cure de Vénofer®	36
2-4-3 Hospitalisation	37
2-4-4 Traitement per os	38
2-4-5 Contrôle post Vénofer®	39
2-5 L'accouchement	40
2-5-1 Bilan de la Salle de Naissance	40
2-5-2 L'accouchement	40
2-6 Le déroulement du séjour pour l'enfant et sa mère	42
2-6-1 Le nouveau-né	42
2-6-2 La mère	42
2-7 Utilisation du Vénofer®	45
2-7-1 Intérêt du Vénofer® avant l'accouchement	45
2-7-2 Efficacité du Vénofer®	47
Troisième partie : Discussion	49
Conclusion	58
Bibliographie	
Annexes	

# INTRODUCTION

La carence en fer est un problème majeur de santé publique, non seulement dans les pays en voie de développement mais aussi, bien qu'à un moindre degré, dans les pays industrialisés. Les besoins en fer sont importants tout au long de la vie d'une femme et la grossesse les accentue. Ce sujet reste encore à l'heure actuelle source d'interrogations. La littérature abonde dans ce sens et nous cherchons toujours à progresser en ce qui concerne les conséquences de l'anémie et/ou de la carence en fer sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus.

Le traitement de l'anémie repose classiquement sur des apports de fer par voie orale. Ceux-ci sont souvent mal tolérés et insuffisants. La transfusion de sang homologué, dans les cas les plus graves, est aussi un moyen de la prendre en charge.

De nouvelles alternatives thérapeutiques, efficaces plus rapidement, et dénuées d'effets secondaires, sont apparues et nous permettent d'améliorer la prise en charge des anémies. Le fer intraveineux a montré une efficacité supérieure par rapport à la voie orale dans les anémies aiguës ou chroniques avec ou sans apport d'érythropoïétine recombinante.

La spécialité Vénofer® est le premier fer intraveineux dont l'utilisation, hors AMM, dans les anémies sévères de la grossesse, a montré son efficacité. De plus, elle semble dénuée d'effets secondaires et de toxicité vis-à-vis du fœtus.

Devant cette utilisation hors AMM, nous avons voulu faire le point sur son utilisation en dégagant le profil des patientes concernées et évaluer les bénéfices apportés. Avant d'exposer les résultats de notre étude, nous allons dans un premier temps nous intéresser aux modifications hématologiques de la femme enceinte, puis à la physiopathologie de l'anémie pendant la grossesse. Enfin nous présenterons les caractéristiques de la spécialité Vénofer® et son indication dans les anémies gravidiques.

**PREMIERE PARTIE :**

**REVUE DE LA LITTERATURE**

# 1- Modifications hématologiques

## 1-1 Rappels hématologiques

### 1-1-1 Erythropoïèse [29]

Le globule rouge, ou hématie, est un élément figuré du sang, c'est-à-dire une cellule en suspension dans le plasma. Il est issu de l'érythropoïèse, processus qui transforme les cellules souches de la moelle osseuse en hématies. Les érythroblastes en sont les premières cellules différenciées, les réticulocytes les derniers précurseurs, avant les hématies.

Sa fonction est de véhiculer et de protéger l'hémoglobine qui transporte l'oxygène depuis les poumons vers les tissus. L'hémoglobine est composée de 4 chaînes de globine et de 4 molécules d'hème. La globine est une protéine, l'hème est une porphyrine contenant un atome de fer.

La durée de vie des globules rouges est de 120 jours. Ils sont renouvelés en permanence.

La régulation de l'érythropoïèse est sous la dépendance de plusieurs facteurs. Le plus actif est l'érythropoïétine (EPO), dont la synthèse est régulée par l'oxygénation tissulaire. Elle dépend aussi de la disponibilité des composants de l'hémoglobine comme le fer et les vitamines B9 et B12.

### 1-1-2 Examen des éléments figurés du sang [6]

L'hémogramme est réalisé par un prélèvement de sang : veineux chez l'adulte et capillaire chez le petit enfant, sur un tube avec un anticoagulant. Il se compose de deux parties : l'analyse quantitative des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes et l'examen morphologique des cellules.

La quantité de globules rouges présente dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures :

- le nombre de globules rouges (4 à 5,5 millions/mm<sup>3</sup>),
- l'hématocrite, c'est-à-dire le pourcentage de globules rouges dans un volume de sang donné, soit 35 à 47 % chez une femme,



- le taux d'hémoglobine (12 à 16 g/100ml chez une femme).

Le contenu du globule rouge dépend de la quantité d'hémoglobine synthétisée au cours de l'érythropoïèse et du volume de l'hématie. Ces derniers sont appréciés par le calcul des constantes suivantes : le Volume Globulaire Moyen (VGM), la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) et la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH).

Le VGM est le rapport de l'hématocrite sur le nombre de globules rouges. La normale se situe entre 85 à 95  $\mu\text{m}^3$ , dans ces limites nous parlons de normocytose.

La CCMH se calcule en divisant le taux de l'hémoglobine par celui de l'hématocrite. La normale est comprise entre 32 et 36 %.

La TCMH est le rapport de l'hémoglobine sur le nombre de globules rouges. La normale varie entre 27 et 32 picogrammes. Dans ces limites, nous parlons de normochromie

Les réticulocytes sont des hématies jeunes, identifiables dans le sang pendant 24 heures environ. Ils représentent environ 0,5 à 2 % des globules rouges et permettent d'évaluer approximativement l'activité actuelle de la lignée érythroblastique. La norme varie de 25000 à 75000 par  $\text{mm}^3$ .

L'étude quantitative des globules blancs est réalisée sur le même prélèvement que les globules rouges. Les valeurs normales sont comprises entre 4 et 10000/ $\text{mm}^3$ .

L'intervalle de variation du taux normal des plaquettes est très large, de 150000 à 500000 par  $\text{mm}^3$ .

Devant une numération globulaire perturbée, un bilan complémentaire est nécessaire ainsi qu'une exploration de l'anémie. Ce bilan sera donc complété par une électrophorèse de l'hémoglobine (surtout pour les populations à risque, telles que les femmes originaires d'Afrique), et des dosages : du fer sérique, de la ferritine, de la capacité totale de fixation de la transferrine, des folates et de la vitamine B12.

La teneur normale du fer sérique chez la femme est comprise entre 0,5 et 1,6mg/L. Celui-ci se définit comme le fer non héminique lié à la transferrine. C'est pour cela qu'il faut coupler son dosage à celui de la transferrine afin d'apprécier la saturation

en fer de celle-ci. La diminution des réserves de fer entraîne un abaissement du fer sérique avec élévation de la capacité totale de fixation. [2]

Le dosage de la ferritine est un bon indicateur des réserves en fer. Ses limites de variation normale sont assez larges, incertaines, variables selon les techniques. Un taux inférieur à 10 ng/ml chez la femme témoigne d'une carence.

Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines, sans protéine de transport spécifique. Leur taux est de 5 à 15 ng/ml. Les réserves sont réparties dans tous les tissus mais elles sont faibles, épuisables en deux semaines à quatre mois, en cas de carence d'apport.

Enfin le dosage sérique de la vitamine B12 permet d'en dépister les carences. La normalité varie de 200 à 400 pg/l.

## 1-2 Modifications physiologiques de la grossesse

### 1-2-1 Modifications hématologiques de la grossesse [6] [28]

La grossesse induit de profondes modifications de l'hémogramme qu'il est essentiel de connaître pour pouvoir interpréter correctement les examens destinés à diagnostiquer une anémie.

L'expansion du compartiment sanguin est l'une des modifications les plus précoces survenant chez la femme enceinte. Le volume sanguin, représenté par l'ensemble des volumes plasmatique et globulaire, est augmenté : de 30 à 50 % en fin de grossesse (4000 ml chez une femme non gravidique à 5500 ml en fin de grossesse). Cette expansion concerne les deux composantes, bien que l'augmentation du volume plasmatique soit supérieure à celle du volume érythrocytaire.

Ceci a pour conséquence l'apparition d'une hémodilution expliquant l'anémie dite physiologique de la grossesse et la diminution du taux d'hémoglobine de 5 à 10 %. Cette fausse anémie reste physiologique tant que le volume globulaire demeure normal, le taux d'hémoglobine supérieur à 10,5 g pour 100 ml, l'hématocrite aux alentours de 33 %, et que les globules rouges restent normochromes et normocytaires. L'hémodilution est nette au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

Estimé à 2600 ml en début de grossesse, le volume plasmatique subit un accroissement moyen de 1240 ml soit une augmentation de 45 % du volume initial en fin de grossesse. Cette augmentation, rapide de la 6<sup>ème</sup> semaine à la 24<sup>ème</sup> semaine, est ensuite plus lente jusqu'à l'accouchement. Les mécanismes responsables de l'élévation du volume plasmatique ne sont pas tous connus. Cependant, certains pensent que les modifications hormonales de la grossesse et l'augmentation de la vascularisation utérine pourraient jouer un rôle.

Chez une femme enceinte, en bonne santé, et ne recevant pas de supplémentation en fer, le volume globulaire augmente de 180 à 250 ml soit un accroissement de 18 %. En cas d'apport en fer, cette augmentation peut atteindre 400 à 500 ml soit 30 %. Cet accroissement est basé sur une masse globulaire de 1400 ml en moyenne chez une femme non parturiente.

Cette « hyper érythroïèse » rendue nécessaire par l'augmentation des besoins en oxygène et du métabolisme de base, est sous la dépendance de l'érythropoïétine dont le taux peut augmenter de 25 %, et de la prolactine qui aurait un effet synergique avec l'érythropoïétine.

Le métabolisme du fer est également modifié au cours de la grossesse et ses besoins sont accrus. Ceci est dû à l'augmentation de l'érythroïèse et des besoins fœtaux qui varient de 200 à 300 mg durant la période de gestation. Ils sont doublés dans le cas d'une grossesse gémellaire.

A l'opposé, l'absence de menstruation pendant la grossesse limite la consommation de fer et correspond à une économie de 1mg par jour.

L'absorption accrue du fer pendant la grossesse de 30 à 90 % et la mobilisation des réserves maternelles permettent, en l'absence de carence martiale antérieure à la grossesse, ou de consommation anormale liée à une grossesse multiple ou à des saignements, d'obtenir un bilan équilibré en fin de grossesse.

La perte sanguine au moment de la délivrance ainsi que l'allaitement, accroissent encore les besoins, c'est pourquoi des grossesses rapprochées ne permettent pas au stock maternel de se reconstituer.

De plus, les besoins en fer évoluent pendant la grossesse et sont majorés au cours des deux derniers trimestres :

→ Premier trimestre de grossesse : les besoins en fer sont faibles et sont liés uniquement aux déperditions physiologiques.

→ Fin du premier trimestre : les besoins sont considérablement augmentés en raison de l'augmentation de l'activité érythropoïétique de la femme.

→ Dernier trimestre : les réserves en fer du fœtus et du placenta se constituent.

Ainsi au cours des six derniers mois, les besoins sont multipliés par sept par rapport à ceux du premier trimestre. La quantité de fer qui devrait être absorbée chaque jour par une femme enceinte serait en moyenne de 6mg durant les deux derniers trimestres. [23] La réserve en fer d'un fœtus de 20 semaines n'est que de 30 mg, mais elle atteint environ 270 mg chez le nouveau-né à terme et en bonne santé. Ceci ne constitue, toutefois, qu'une faible fraction des besoins de la grossesse, le total étant de l'ordre de 850 mg.

La principale source en fer de la femme enceinte est l'alimentation (viande, poisson, céréales et fruits).[32] Aussi faut-il s'y intéresser pendant les consultations prénatales afin de la conseiller au mieux en fonction de ses besoins.

Les derniers mois, les besoins en fer augmentent donc, et l'augmentation des apports est fonction du stock de fer mobilisable avant le début de la grossesse. L'état des réserves en fer avant la grossesse apparaît donc comme un facteur déterminant de l'intensité de la carence martiale.

Les besoins en l'acide folique augmentent aussi pendant la grossesse. Celui-ci est un cofacteur nécessaire à la synthèse de l'ADN du globule rouge. Toute anomalie de cette synthèse retentit sur l'érythroblaste qui produit alors des hématies anormalement grandes, mais normalement concentrées en hémoglobine.

L'acide folique est destiné à la mère et au fœtus, et les besoins sont doublés pendant la grossesse. Un régime non carencé permet de couvrir cette demande accrue, sauf s'il existe un trouble de son absorption [1] (malabsorption digestive, traitement par anticonvulsivants,...) [6].

### 1-2-2 Stock de fer du fœtus [27]

Le stock de fer du fœtus se constitue par passage transplacentaire actif lié à un récepteur de la transferrine (le fer sérique maternel étant lié à la transferrine). Ainsi, en principe il ne peut y avoir de déficit martial néonatal secondaire à une carence maternelle.

En cas de carence en fer maternel, l'efficacité du transfert du fer par le placenta augmente, à la fois par suite de l'augmentation du nombre de récepteur transferrine à la surface et par une meilleure efficacité du passage du fer vers le fœtus. C'est pourquoi en règle générale nous n'observons pas de déficit en fer chez un nouveau-né. De plus, il n'a jamais pu être démontré que la supplémentation en fer améliore en quoi que ce soit la santé du fœtus et du nouveau-né, en dépit de la correction des index hématologiques maternels. [32]

Les deux tiers du stock de fer du nouveau-né vont se constituer dans le troisième trimestre expliquant ainsi la nécessité d'un complément important en fer chez les prématurés. [10]

## 2- Physiopathologie des anémies

L'anémie est une affection caractérisée par la baisse du taux d'hémoglobine dans le sang, qui se traduit le plus souvent par une baisse du nombre des globules rouges. Le fer est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine. Une carence en fer lors d'une grossesse, d'un régime végétarien, d'hémorragies abondantes ou répétées (règles) est une cause fréquente d'anémie. D'autres causes, plus rares, sont liées à des carences en vitamines du groupe B. L'anémie constitue la cause la plus fréquente des maladies du sang.

### 2-1 Anémies hyposidérémiques

#### 2-1-1 Anémie inflammatoire

L'inflammation s'accompagne de trois phénomènes distincts, qui sont en partie liés à une augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires et qui concourent à l'apparition d'une anémie. La diminution du fer sérique ne résulte pas d'une carence mais d'une séquestration au sein des macrophages : le fer est présent mais non utilisable. De plus le taux de ferritine peut augmenter dans certains cas d'inflammation (tumorale en particulier).

Une légère hémolyse est également observée dans ce genre d'anémie, cependant elle est insuffisante pour entraîner une augmentation de la bilirubine. Enfin elle s'accompagne d'un défaut de production médullaire, lié en partie à un défaut de sécrétion de l'érythropoïétine, et en partie à une toxicité sur l'érythropoïèse de certaines cytokines libérées lors de l'inflammation.

Au début, c'est le défaut de production qui est le facteur dominant, l'anémie est alors normochrome normocytaire arégénérative, c'est-à-dire qu'il existe seulement une baisse des réticulocytes. Après quelques semaines d'évolution, l'hyposidérémie se traduit par l'apparition d'une microcytose ( $VGM < 85 \mu\text{m}^3$ ). [6]

## 2-1-2 Anémie par carence martiale

### ➤ Diagnostic

L'anémie ferriprive est caractérisée par une diminution de l'hémoglobine et du volume des globules rouges.

Le fer étant un constituant majeur de l'hème, toute carence en fer retentit sur l'érythropoïèse. La synthèse de l'hémoglobine dans les érythroblastes est ralentie et le nombre de mitoses dans la lignée érythroblastique augmente. L'anémie apparaît, microcytaire c'est-à-dire avec un VGM inférieur à  $85 \mu\text{m}^3$  et hypochrome (CCMH < 32%). L'anémie est la plupart du temps arégénérative puisqu'elle est due à un défaut de synthèse de l'hémoglobine, et à un défaut de production de globules rouges par la moëlle.

Au niveau du métabolisme du fer, le premier symptôme est l'élévation de la sidérophiline ou transferrine, qui traduit une baisse des réserves de fer. A ce stade, il n'y a, le plus souvent, pas encore d'anémie. Puis apparaît l'hyposidérémie, avec persistance ou accentuation de l'augmentation de la sidérophiline. Ainsi la capacité de saturation de la sidérophiline totale est élevée.

En revanche le taux de ferritine sanguine s'effondre, lié à la baisse des réserves et le fer disparaît des érythroblastes. [6] [8]

C'est en fonction des modifications physiologiques que les Centers for Disease Control (CDC) ont proposé des critères pour la définition de l'anémie gravidique :

- 1<sup>er</sup> trimestre :  $\leq 11 \text{ g}/100\text{ml}$
- 2<sup>ème</sup> trimestre :  $\leq 10,5 \text{ g}/100\text{ml}$
- 3<sup>ème</sup> trimestre :  $\leq 11 \text{ g}/100\text{ml}$

et de l'anémie ferriprive (même critères + ferritine sérique <  $12 \mu\text{g}/\text{l}$ , qui traduit l'épuisement des réserves).

### ➤ Etiologies

Plusieurs étiologies peuvent être retrouvées, mais de loin la plus fréquente est l'excès de perte par saignements chroniques. Cependant l'importance des réserves en fer explique que l'anémie n'apparaît éventuellement qu'après plusieurs mois de saignements. Les points de départ de ces saignements sont le plus souvent génitaux (chez la femme réglée) ou digestifs. Les grossesses accentuent les risques de carence et

le régime alimentaire, souvent moins riche en fer que celui de l'homme, limite les possibilités de compensation. Par conséquent, des hémorragies chroniques encore plus minimes que chez l'homme entraînent des carences martiales profondes chez la femme. C'est en particulier le cas de nombreuses ménorragies souvent méconnues.

Les autres causes de carence en fer sont plus rares (défaut d'absorption par lésions digestives, les carences d'apport exceptionnelles sauf chez le nourrisson). [7]

#### ➤ Signes cliniques

Le diagnostic d'anémie est souvent porté fortuitement, à l'occasion par exemple d'examen systématique, car elle est souvent bien tolérée.

Le symptôme clinique majeur de l'anémie est la pâleur cutanéomuqueuse des conjonctives, des ongles et de la paume des mains. Les autres signes importants sont la tachycardie au repos et au moindre effort, la dyspnée d'effort, une asthénie profonde physique et psychique, des maux de tête, des vertiges, des bourdonnements d'oreille et parfois un œdème papillaire constaté à l'examen du fond d'œil. D'autres symptômes sont inconstants tels qu'une leuconéutropénie modérée, une thrombocytose, une glossite, une splénomégalie... [7]

#### ➤ Epidémiologie

Les anémies par carence martiale sont, dans tous les pays, les plus fréquentes des anémies.

Diverses études ont montré l'absence de réserves en fer dans une fraction importante de la population et en particulier chez le jeune enfant, l'adolescente et la femme en âge de procréer. Dans une étude, 29 % des enfants de moins de deux ans, 14% des jeunes de deux à six ans, 15 % des adolescentes, et 10 % des femmes en âge de procréer présentent une carence en fer et même 23 % dans une autre étude. Enfin une carence en fer a été montrée chez 60 à 75 % des femmes au cours de leur grossesse, à l'origine d'une anémie chez 10 à 20 % des femmes. [10] [36]



## ➤ Prévention et traitement

La prévention a pour but d'empêcher la survenue de la maladie et non de la traiter.

Cependant, la fréquence de l'anémie, estimée à 15 % de la population des femmes enceintes en France, ne semble pas permettre un dépistage massif général en début de grossesse et la supplémentation systématique apparemment efficace, sans risques et de faible coût, longtemps préconisée par nombre de sociétés savantes, est actuellement controversée en raison d'éventuels effets délétères récemment mis en évidence et que son efficacité même est aujourd'hui discutée. [16]

Aucun argument ne permet, aujourd'hui, d'affirmer la supériorité de la supplémentation systématique sur la supplémentation sélective même si l'effet biologique du traitement martial systématique est indiscutable et si des posologies raisonnables (de 30 à 60 mg par jour) n'entraînent que peu d'effets secondaires apparents tout en étant peu coûteuses.[32]

La supplémentation martiale est indispensable chez les femmes anémiées. Chez les femmes à risque d'anémie (ferritine < 12 µg/L) traduisant un épuisement des réserves, il faut être vigilant et surveiller le taux d'hémoglobine. La supplémentation est nécessaire dans certains cas : les multipares, les femmes en mauvaise situation socioéconomique ou originaires de pays où la dénutrition est fréquente, grossesses rapprochées, grossesses multiples, hémorragies gravidiques.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français a défini des recommandations en 1997 :

- Il n'existe pas de preuves scientifiques pour justifier la supplémentation martiale de toutes les femmes enceintes
- Au cours de la grossesse, le dépistage des anémies et des femmes à risque d'anémie et leur traitement sont nécessaires
- Les visites prénatales devraient être l'occasion d'un conseil nutritionnel visant à orienter les choix alimentaires des patientes vers les aliments qui contribuent au mieux à la couverture des besoins en fer.

Ces recommandations sont désormais reprises par la majorité des auteurs comme l'illustre la position de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : il peut y

avoir un risque d'effet oxydant et d'hypotrophie fœtale en cas d'apport supplémentaire élevé de fer en dehors de toute anémie.[31]

En début de grossesse, l'effet de la carence martiale sur la grossesse est un peu mieux étayé. [23] Les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'enfants de faible poids sont respectivement 2,5 et 3 fois plus élevés chez les femmes présentant une anémie ferriprive que chez celles ayant une anémie d'une autre cause, suggérant que c'est bien la carence en fer et non l'anémie qui en est responsable. L'existence de saignements augmente aussi les risques d'accouchement prématuré et la conjonction des deux facteurs est additive, le risque étant alors multiplié par 5.

Mais l'anémie découverte après 28 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire correspondant à une carence gravidique, apparaît dépourvue de conséquences néfastes. De plus, l'anémie du post-partum n'est pas liée au statut martial au cours du troisième trimestre.[32]

Lorsque le diagnostic d'anémie par carence martiale est posé, il existe un traitement par voie orale sous forme de sels ferreux, trois fois mieux absorbés que les sels ferriques.[34]

Plusieurs médicaments à base de fer ferreux sont indiqués pendant la grossesse :

- Tardyferon® comprimé à 80 mg de fer et 30 mg d'acide ascorbique (vitamine C)
- Tardyferon B9® comprimé à 50 mg de fer ferreux et 350 µg d'acide folique
- Fumafer® comprimé à 66 mg de fer
- Fero-grad® comprimé à 105 mg de fer et 500 mg d'acide ascorbique
- Timoferol® gélules à 50 mg de fer et 30 mg d'acide ascorbique
- Elevit vitamine B9® comprimé avec entre autre 60mg de fer et 0,8 mg d'acide folique

Ils sont tous remboursés à 65 % du tarif de la sécurité sociale sauf le dernier qui n'est pas remboursé.

La posologie dépend du degré de l'anémie.

Les inconvénients du traitement per os sont, tout d'abord, que tous ces fers ont une absorption intestinale faible (10 à 20 % de la dose ingérée). De plus la réponse à ce traitement est progressive. Il est donc nécessaire d'instaurer un traitement long afin de reconstituer complètement les réserves. Et enfin d'un point de vue de la tolérance, ces sels ferreux provoquent surtout des effets indésirables non négligeables : coloration noire des selles, constipations ou diarrhées, douleurs abdominales ou coliques.

Lorsqu'une anémie est sévère (hémoglobine inférieure à 8 g/100ml), avec une mauvaise tolérance clinique, la transfusion de culots globulaires peut s'avérer nécessaire afin de compenser la trop grande déperdition en globules rouges.

Une alternative à la transfusion est l'administration de fer par voie intraveineuse, avec l'avantage d'une meilleure absorption par rapport à la voie orale.

Un protocole « Vénofer® » a été mis en place et modifié en Octobre 2002 (Annexe 1). Cette forme a pour avantage une action rapide et de rares effets indésirables. Nous traiterons ce sujet dans notre troisième partie. [19]

## 2-2 Les autres anémies [6] [7] [8]

### 2-2-1 Les anémies par insuffisance médullaire qualitative

Les anémies macrocytaires (VGM > 100  $\mu\text{m}^3$ ) mégaloblastiques résultent presque toujours d'une déficience en vitamine B12 ou en acide folique, déficience qui conduit à un trouble de maturation noté au niveau du sang et de la moëlle osseuse. Les signes d'hypercatabolisme de l'hémoglobine (hyperbilirubinémie) proviennent d'un raccourcissement de la durée de vie des macrocytes.

Il existe plusieurs types d'anémies tels que la maladie de Biermer qui résulte d'un trouble d'absorption de la vitamine B12 par déficience du facteur intrinsèque. C'est la cause principale de l'anémie macrocytaire mégaloblastique.

Les carences d'apport sont fréquentes. C'est une des causes majeures d'anémie en pays sous-développés. Elles sont quasi-exclusivement foliques.

Les malabsorptions digestives, quelle qu'en soit la cause, entraînent des carences en folates.

Certains traitements provoquent des anémies mégaloblastiques tels que les antifoliques (Méthorexate®), les anticonvulsivants (hydantoïnes)...

Enfin, les anémies mégaloblastiques des carences « relatives » en folates sont dues à une couverture, insuffisante par l'alimentation, de besoins accrus. Elles s'observent au cours de la grossesse surtout chez les multipares et dans les grossesses gémellaires. Elles peuvent justifier d'un traitement préventif dans les derniers mois de la grossesse.

### 3- VENOFR® [34]

#### 3-1 Composition

La portion active du Vénofer® est composée d'un complexe d'hydroxyde de ferrique-saccharose, présenté en solution, contenant 100mg de fer par ampoule.

Les noyaux polynucléaires d'hydroxyde ferrique sont entourés en superficie d'un grand nombre de molécules de saccharose, liées de manière non covalente. Il s'agit d'un complexe moléculaire d'environ 43300 daltons, taille qui empêche son passage à travers la membrane glomérulaire. Vénofer® n'est donc pas éliminé dans les urines.

La stabilité du complexe est favorable à l'utilisation physiologique du fer. Cette stabilité lui permet de ne pas libérer d'ions fer sous forme libre dans les conditions normales d'utilisation d'une part, et de faciliter la fixation rapide du fer à la transferrine d'autre part. La préparation contient du fer non ionisé sous la forme d'un complexe hydroxyde ferrique hydrosoluble, le rendant faiblement toxique. Il est donc bien toléré par la voie parentérale.

#### 3-2 Forme pharmaceutique

Le produit Vénofer® est disponible sous forme d'ampoules de 5 ml pour perfusion contenant 100 mg de fer. Il se présente sous la forme d'une boîte de cinq ampoules coûtant à l'heure actuelle 12 € 98.

Chaque ampoule est composée de 2700 mg de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose dont la quantité correspondante en fer élément est de 100 mg et d'excipients tels que l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

#### 3-3 Propriétés pharmacologiques [36]

##### 3-3-1 Propriétés pharmacodynamiques

C'est une préparation antianémique qui permet l'apport de fer par la voie intraveineuse en vue d'assurer essentiellement l'érythropoïèse.

L'incorporation du fer dans les érythrocytes a été étudiée par tomographie par émission de positons (PET) chez les patients atteints d'anémies ferriprives et d'anémies rénales,

après injection intraveineuse unique de 100 mg de fer sous forme d'hydroxyde de fer (III)-saccharose marqué aux 59 Fe et 52 Fe.

Des taux d'utilisation de 68 % à 97 % ont été observés après 2 à 4 semaines.

Ces résultats sont bien corrélés avec ceux obtenus sur le rat après administration d'hydroxyde de fer (III)-saccharose marqué au 59 Fe.

Dans ce cas les taux d'incorporation du fer dans les érythrocytes ont été d'approximativement 90 % après trois semaines.

### 3-3-2 Propriétés pharmacocinétiques [28]

Une étude pharmacocinétique réalisée chez 12 volontaires sains a permis d'analyser la cinétique des concentrations de fer plasmatique et urinaire après injection de 100 mg d'hydroxyde ferrique-saccharose. Les concentrations ferriques dans les urines et dans le plasma ont été surveillées par des prélèvements répétés avant et après l'administration, pendant 24 heures.

Après injection, la sidérémie augmente de façon rapide atteignant des concentrations maximales de 538  $\mu\text{mol/l}$  (30 mg/l) à la 10<sup>ème</sup> minute. Après cinq minutes seulement, ce complexe est retrouvé dans le foie, la rate et la moelle osseuse. L'élimination du fer sérique est rapide et la demi-vie terminale est de 5 à 6 heures.

Le volume initial de distribution, de l'ordre de 3 litres, est proche de celui du sérum. Au point d'équilibre il est d'environ 8 litres, indiquant une faible distribution de fer dans les liquides de l'organisme.

Etant donné la moindre stabilité du complexe hydroxyde ferrique-saccharose par rapport à la transferrine physiologique, un échange compétitif de fer avec la transferrine a été observé. Le résultat obtenu est un transport de fer trivalent d'approximativement 31 mg par 24 heures.

Ainsi, le fer contenu dans le complexe est très rapidement mobilisable pour l'érythropoïèse avec une augmentation rapide des réticulocytes et de l'hémoglobinémie. La clairance rénale du fer est faible. Elle n'apparaît significative que jusqu'à la 4<sup>ème</sup> heure suivant l'injection. Elle représente moins de 5 % de la clairance corporelle totale qui est de 20,5 ml/min.

Après 24 heures, le fer sérique revient à sa valeur initiale. Environ 75 % du saccharose injecté est éliminé.

Le poids moléculaire du fer saccharose n'est pas compatible avec un passage placentaire. Le passage dans le lait serait de l'ordre de 1% chez la rate.

### 3-4 Pharmacovigilance

#### 3-4-1 Toxicité

La toxicité du complexe fer saccharose est faible. Chez la souris blanche, la dose létale de Vénofer® est supérieure à 200 mg de fer/kg. La toxicité est donc 10 à 20 fois inférieure à celle des sels de fer libres.

Des études ont montré que les solutions de fer dextran seraient à l'origine de nombreuses réactions allergiques observées chez les femmes enceintes en 1978, jusqu'à 13,5 % des cas, et non la molécule de fer en elle-même.

Commercialisé d'abord en Suisse depuis 1995, plusieurs millions d'ampoules de Vénofer® ont été utilisées et les données de pharmacovigilance ne rapportent que quelques cas de réactions sévères, probablement étiquetées à tort « réactions anaphylactiques », mais aucun accident grave n'a été observé.

#### 3-4-2 Effets indésirables

Le Vénofer® n'a entraîné dans les essais cliniques que des effets indésirables mineurs, de gravité moyenne, et réversibles. Ces constatations sont renforcées par le nombre très faible d'effets indésirables notifiés dans le cadre du suivi de la pharmacovigilance du produit au plan international.

Occasionnellement peuvent apparaître une sensation de goût métallique (2,8%), des maux de tête, des nausées (0,9%) et des vomissements, des atteintes cutanées telles que rash, prurit et flush, plus rarement des paresthésies, des troubles digestifs, des douleurs musculaires, une fièvre, une hypotension (0,5%), un urticaire, des bouffées de chaleur (1,8%), des oedèmes des extrémités et des réactions anaphylactoïdes (pseudo allergiques). [9]

Quant aux réactions au site d'injection, elles sont rares et s'expriment sous la forme de spasmes veineux ou de phlébites.

En revanche l'extravasation du Vénofer® au site d'injection, c'est à dire l'administration accidentelle péri veineuse, est susceptible de provoquer des réactions

locales importantes, se manifestant par des douleurs, une inflammation, la formation d'un abcès aseptique et d'une pigmentation brune définitive de la peau.

Par ailleurs des épisodes hypotensifs peuvent apparaître en cas d'injection trop rapide. Dans une série rétrospective de 1992 à 2000 portant sur un total de 500 patientes ayant reçu un total de 2500 ampoules, Perewunsky ne rapporte aucun effet secondaire sévère en particulier anaphylactique. Seuls 4 flushs et 3 rashes ont été observés soit 1,5 % des patientes et 0,36 % des ampoules administrées [21].

### 3-4-3 Incidents

Un surdosage peut causer une surcharge martiale responsable d'hémosidérose. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne jamais dépasser une dose totale de 15 mg/kg ainsi qu'aucun recours à la voie parentérale sans détermination préalable du statut martial.

En cas d'ingestion accidentelle ou volontaire de cette solution de fer réservée à la voie intraveineuse, la symptomatologie comporte des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives entraînant : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées souvent sanglantes pouvant s'accompagner d'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique et coma souvent convulsif.

Le traitement doit intervenir le plus tôt possible en réalisant un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 %.

### 3-4-4 Grossesse et allaitement [9] [11]

#### ✓ Grossesse

Les données cliniques portant sur quelques milliers de femmes traitées, semblent exclure un effet néfaste des sels de fer administrés par voie orale. Aussi, dans les conditions normales, l'utilisation de fer per os, si elle est nécessaire, peut être envisagée pendant la grossesse.

En revanche, le complexe fer-dextran s'est révélé embryotoxique et tératogène chez l'animal grévde non anémié.

Etant donné que la sécurité d'emploi du complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour voie intraveineuse n'a pas été établie que ce soit chez l'animal grévde ou au cours de la

grossesse, le complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour la voie intraveineuse ne doit pas être administré au cours de la grossesse. [34]

✓ Allaitement

La sécurité d'emploi du complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour la voie intraveineuse n'a pas été établie, au cours de l'allaitement. En conséquence il est préférable de ne pas l'administrer au cours de l'allaitement.

✓ Positionnement du CRAT

Malgré tout le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) nous indique que les données publiées chez les femmes enceintes exposées au complexe hydroxyde ferrique-saccharose aux deuxième et troisième trimestres sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Il est possible d'utiliser ce complexe, quel que soit le terme de la grossesse et au cours de l'allaitement, en respectant ses précautions d'emploi. [33]

### 3-5 Indications thérapeutiques retenues par l'AMM [36]

Le complexe hydroxyde ferrique-saccharose a obtenu l'AMM en décembre 1998

- pour le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré.
- En situation pré-opératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/dl), et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/L.

Puis en avril 2002, l'AMM est obtenue en traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale. Et enfin en décembre 2005, Vénofér® a l'autorisation d'être utilisé dans le traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.



Il faut également signaler l'utilisation de la voie parentérale pour le traitement martial en cas :

- d'insuffisance d'absorption digestive
- de nécessité de supplémentation urgente
- de contre-indication ou refus de transfusion sanguine
- de saignements chroniques dépassant les possibilités d'une compensation orale
- d'utilisation combinée d'érythropoïétine (EPO)

C'est dans cet objectif de remonter rapidement les réserves en fer d'une femme enceinte, qu'un protocole a été mis en place sur le Vénofer® par le CHU de Rouen en 2002. [Annexe I]

### 3-6 Contre-indications

Ce complexe hydroxyde ferrique-saccharose pour la voie intraveineuse ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- une surcharge martiale ou un trouble de l'utilisation du fer tel que l'hémochromatose primitive ou secondaire, en particulier l'hémolyse
- l'éthylisme chronique, notamment en cas de cirrhose du foie en phase de décompensation
- une hypersensibilité connue aux complexes mono ou dissaccharidiques de fer
- lors d'existence d'hépatite virale
- L'anémie dont la cause n'est pas un déficit martial.

### 3-7 Interactions médicamenteuses

L'association est déconseillée avec les sels de fer par voie orale. Il existe un risque de lipothymie, voire de choc, attribué à la libération rapide du fer dans sa forme complexe et à la saturation de la transferrine avec apparition de fer libre aux propriétés oxydantes.

Chez les sujets préalablement traités par le fer par voie orale, ce traitement devra être interrompu 24 heures avant la première injection de Vénofer®

Un délai de cinq jours minimum est conseillé avant la reprise d'une supplémentation per os.

La posologie, le mode d'administration, les données pharmaceutiques les conditions de délivrance et de prescription et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché / exploitant / fabricant. [Annexe III]

**DEUXIEME PARTIE :**

**ETUDE CLINIQUE**

# 1- Méthodologie

## 1-1 Objectifs

Notre étude a pour objectif de réaliser un état des lieux de l'utilisation du Vénofer® lors d'anémie sévère de la grossesse afin de dresser le profil des patientes concernées et de savoir si le Vénofer® est correctement utilisé.

## 1-2 Matériel et méthode

### 1-2-1 Recueil des informations

Notre étude est rétrospective descriptive, réalisée sur trois centres différents :

- le Centre Hospitalier Universitaire de Rouen,
- le Centre hospitalier Général du Havre,
- le Centre Hospitalier du Belvédère à Mont-Saint-Aignan.

Elle a débuté au CHU de Rouen mais devant le nombre insuffisant de dossiers, nous avons dû élargir notre recherche en incluant des patientes du CHG du Havre ainsi que du CH du Belvédère afin d'augmenter notre population.

La population étudiée concerne toutes les femmes ayant bénéficié d'un traitement par Vénofer® pendant leur grossesse depuis Octobre 2002, date à laquelle l'utilisation du Vénofer® au CHU a été protocolisée.

Le recueil des données a été effectué entre début Août et début Novembre 2007.

Les critères d'inclusion sont :

- ✓ l'accouchement a eu lieu après 22 semaines d'aménorrhée,
- ✓ les femmes ont accouché avant la fin de l'enquête soit début Novembre 2007.

Au cours de cette étude, nous avons été confrontés à plusieurs difficultés.

Sur le site du CHU de Rouen :

- d'Octobre 2002 à Décembre 2004, les patientes ayant reçu du Vénofer® ont été retrouvées à partir d'une recherche manuelle dans les cahiers de transmission des sages-femmes de l'Unité de Grossesses Pathologiques, soit 25 patientes.

- de Janvier 2005 à Décembre 2006, ces cahiers n'ont pu être retrouvés. Les patientes incluses dans l'étude, ont pu être identifiées par une recherche manuelle à partir des dossiers des femmes anémiées pendant leur grossesse, soit 9 dossiers parmi les 130.
- De Janvier 2007 à Octobre 2007, les dossiers ont été recherchés par informatique en croisement avec les cahiers de l'UGP, soit 35 dossiers.

Sur le site du CHG Flaubert au Havre, un premier tri informatique a permis de croiser toutes les femmes anémiées pendant leur grossesse et qui ont été hospitalisées, quel qu'en fut le motif, dans le service de pathologie. Parmi ces 103 dossiers, nous en avons sorti 13, dans lesquels les patientes ont reçu du Vénofér® pendant leur grossesse.

Sur le site du CH du Belvédère le système informatisé a été mis en place seulement à partir de Janvier 2005. Cela a permis de retrouver 23 patientes. Les dossiers antérieurs n'ont pu être retrouvés.

Suite à toutes ces démarches, nous avons pu récupérer 105 dossiers au total.

Cette étude n'est malheureusement pas exhaustive en raison de la difficulté à retrouver les dossiers qui concernent notre population.

### 1-2-2 Paramètres étudiés

Le relevé des données a été fait manuellement à l'aide d'une grille spécifique comportant plusieurs parties :

- ✓ la présentation générale de la femme avec son âge, sa situation familiale, son origine ethnique, sa situation socioéconomique, ses addictions, son BMI, sa parité/gestité, ses antécédents
- ✓ une présentation de la grossesse avec la déclaration, le type de grossesse, l'existence d'un placenta praevia et de métrorragies
- ✓ l'anémie : le terme de découverte, le résultat de la NG et des bilans complémentaires, le traitement par Vénofér® et l'éventuel contrôle
- ✓ l'accouchement et le post-partum pour le nouveau-né et pour sa mère

Dans notre étude, nous avons défini la multiparité, les femmes ayant eu au moins 3 enfants. De plus la définition de l'hypotrophie choisie est inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile.

Lors du recueil de ces données, toutes les informations n'ont pu être retrouvées dans les dossiers.

Les grossesses d'une même patiente ayant eu du Vénofér à chaque grossesse ont été différenciées.

### 1-2-3 Méthodes statistiques

Les logiciel Stata 8.0 (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas, USA) et Excel (Windows 2000) ont été utilisé pour l'analyse statistique.

Les variables continues de distribution normale ont été comparées par le test de Student.

Les différences ont été considérées statistiquement significatives pour un degré de signification  $p < 0,05$ .

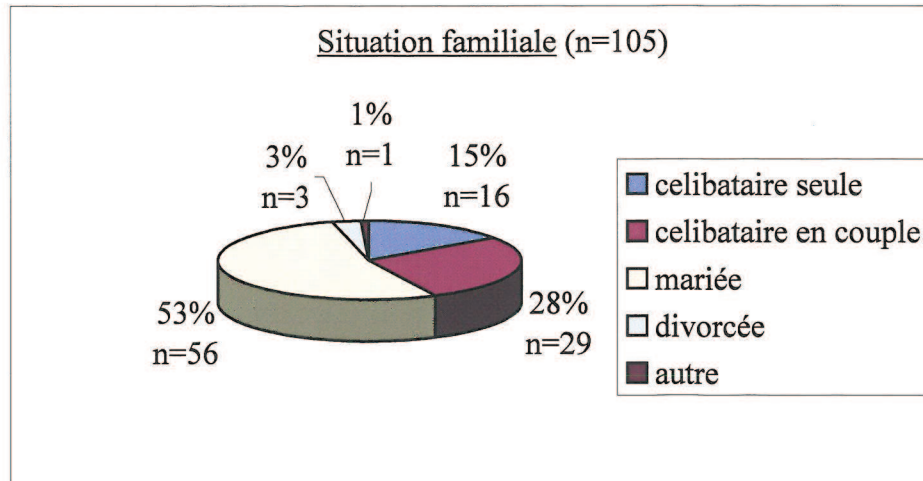
## 2- Résultats

### 2-1 Caractéristiques de la population étudiée

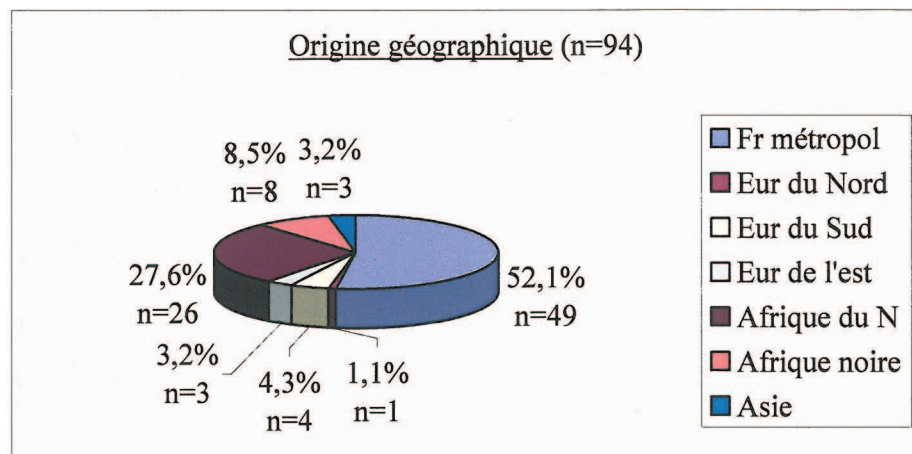
#### 2-1-1 Âge maternel

Les patientes étaient âgées de 28 ans en moyenne en début de grossesse, avec un écart type de 5,7 ans. La plus jeune avait 16 ans, la plus âgée 41 ans.

#### 2-1-2 Situation familiale



#### 2-1-3 Origine géographique



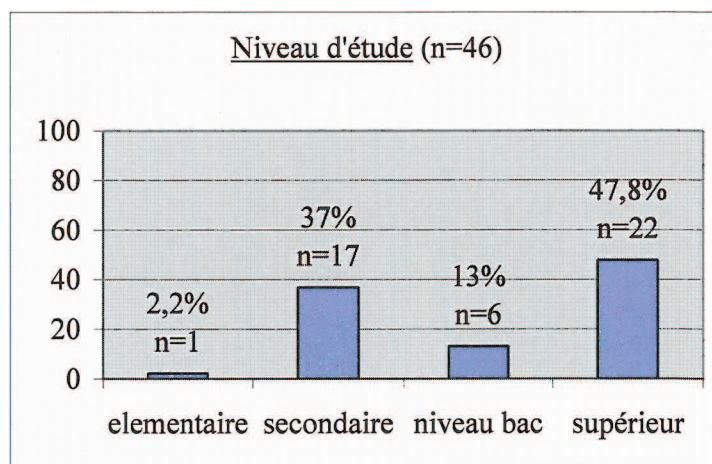
Pour 11 femmes l'origine n'avait pas été précisée dans le dossier.

Près de la moitié des patientes de notre population n'était pas d'origine française.

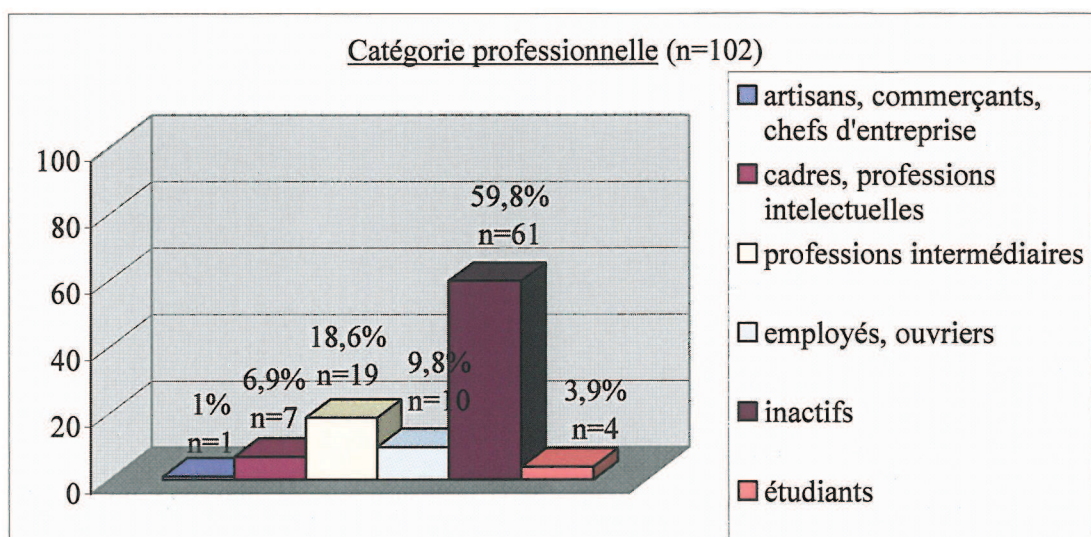
## 2-1-4 Situation socio-économique

Pour connaître la situation socio-économique des femmes appartenant à notre population, nous nous sommes intéressés à plusieurs critères :

- **le niveau d'étude des femmes** : ce critère a pu être retrouvé sur 46 dossiers seulement

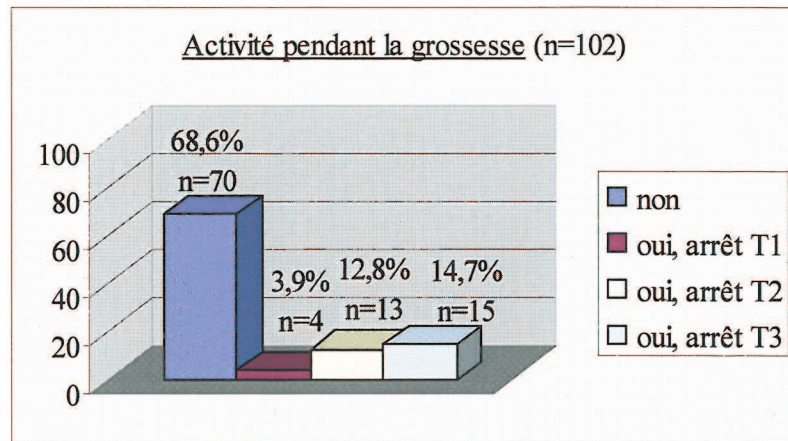


- **la catégorie socioprofessionnelle** : pour 3 femmes nous n'avons pas ce critère dans le dossier





➤ **l'activité pendant la grossesse, retrouvée pour 102 patientes**

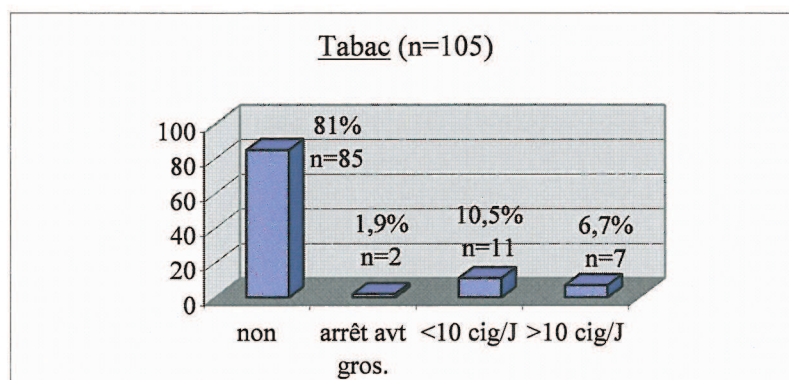


Dans notre population, **58,1% des femmes étaient inactives avant la grossesse, et 66,7% n'ont pas travaillé pendant leur grossesse.**

Il faut noter que parmi les 34 femmes d'origine africaine retrouvées, 28 étaient inactives.

2-1-5 Addictions

Nous avons relevé dans notre population les addictions éventuelles. Ces critères ont pu être retrouvés pour l'ensemble de la population, n=105.



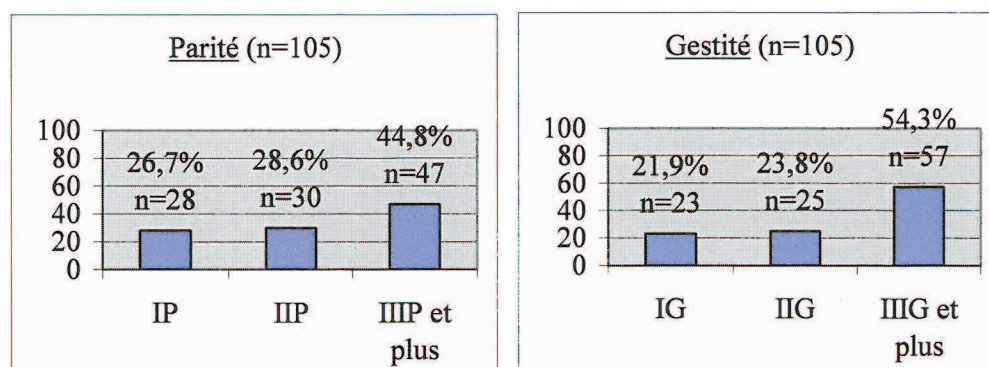
Concernant les autres addictions :

- trois femmes avaient signalé avoir bu de l'alcool pendant cette grossesse,
- deux femmes avaient signalé avoir pris soit de la cocaïne pour l'une soit des psychotropes pour l'autre.

### 2-1-6 Indice de Masse Corporelle

Ce critère a été retrouvé pour 91 femmes de notre étude. La moyenne était de 22,2 avec un écart-type de 3,8. L'IMC le plus bas était de 15,3 et le plus élevé de 35,1.

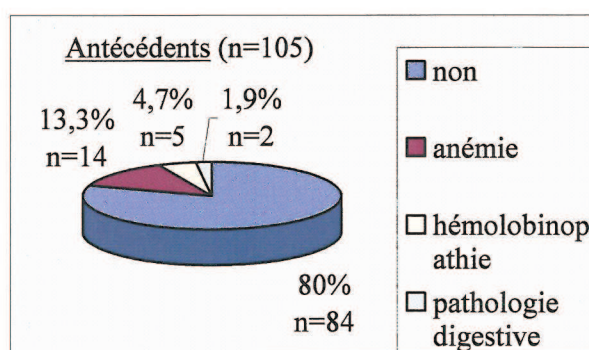
### 2-1-7 Parité-Gestité



**Plus de la moitié des patientes de notre population avaient eu au moins 3 grossesses avant celle-ci.**

### 2-1-8 Antécédents

Nous avons relevé dans les dossiers les données concernant les antécédents médicaux qui nous intéressaient dans le cadre d'une anémie.



Deux femmes sur la population étudiée seulement présentaient des ménométrorragies avant cette grossesse.

Et 11 femmes avaient eu une grossesse moins d'un an auparavant.

**Nous avons retrouvé 14 femmes sur les 105 patientes qui avaient un antécédent d'anémie.**

7 de ces femmes avaient eu une anémie pendant une précédente grossesse : 1 avait été transfusée pendant sa grossesse, 4 avaient eu du Vénofér® en ante-partum et 2 en avaient en post-partum.

3 femmes présentaient des troubles alimentaires à type d'anorexie avec une carence en fer avant cette grossesse.

Une femme avait eu une anémie par carence en fer qui avait été exploré mais rien n'avait été trouvé.

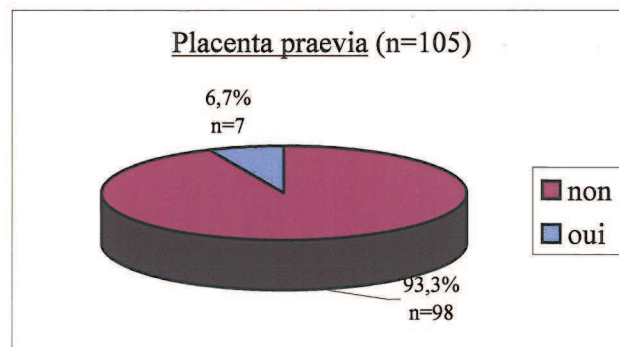
Une femme avait eu une transfusion à la suite d'une anémie en dehors de ces grossesses. Et deux anémies n'étaient pas étiquetées.

## 2-2 La grossesse

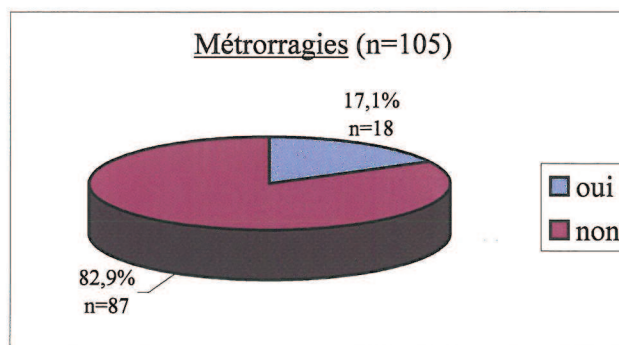
Dans notre population, nous avons recensé 11 grossesses gémellaires et 1 grossesse triple.

Concernant la déclaration de grossesse, 88 femmes l'avaient déclaré au premier trimestre, 9 au deuxième, 6 au troisième. Pour deux, la grossesse a été déclarée et prise en charge médicalement à 39 SA et 5 jours et à 40 SA.

Enfin nous avons relevé sur les dossiers, les femmes ayant un placenta prævia, soit 6,7% de notre population.



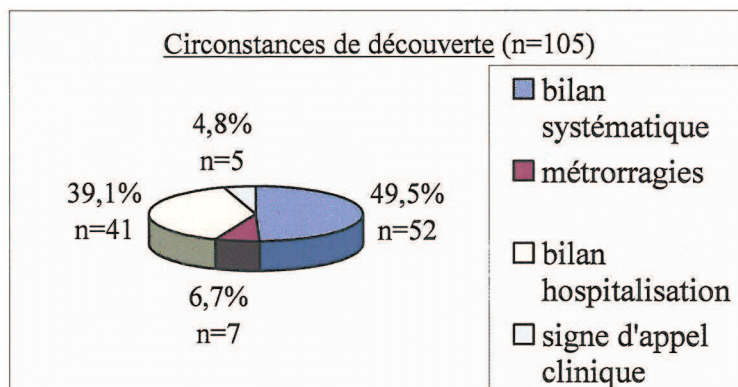
Puis nous avons noté celles ayant eu des métrorragies pendant la grossesse : 18 femmes ont saigné dont 4 au premier trimestre, 6 au deuxième, 7 au troisième et une aux deux derniers trimestres.



Parmi les 18 femmes qui ont saigné 7 avaient un placenta prævia et cela représentait toute la population des placentas prævia.

## 2-3 Le diagnostic de l'anémie

### 2-3-1 Circonstances de découverte



**Les circonstances de découverte de l'anémie ferriprive étaient pour presque 50 % de notre population faite par des bilans systématiques.**

Il faut noter que sur notre population, nous avons découvert une anémie chez 5 femmes après l'apparition de signes cliniques. Cependant 23 autres femmes avaient elles aussi des signes cliniques précisés dans le dossier : sur ces 28 femmes nous avons retrouvé une asthénie pour 22 d'entre elles, les autres signes cliniques retrouvés étaient les céphalées, la pâleur cutanéomuqueuse, les malaises.

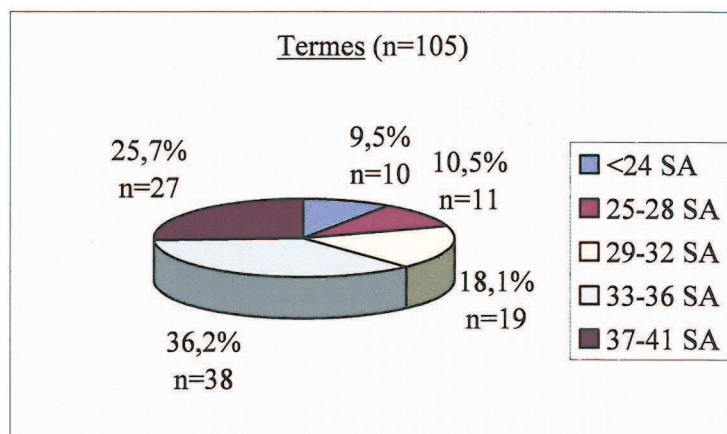
### 2-3-2 Bilan réalisé

Les patientes ont bénéficié de différents bilans pendant leur grossesse. Au premier trimestre nous avons relevé le taux d'hémoglobine, il a été retrouvé pour 39 patientes sur 105 dans notre population. La moyenne de ce taux était de 11,5g/100ml avec un écart type de 1,6 g/100ml. Le taux le plus faible était de 8,1, le plus élevé de 14,6g/100ml.

Ensuite nous avons relevé le taux d'hémoglobine au bilan du sixième mois lorsque nous l'avons retrouvé dans les dossiers, c'est-à-dire pour 31 femmes. La moyenne était de 10 g/100ml avec un écart type de 1 g/100ml. Le taux le plus faible était 8 g/100ml, le plus élevé de 12 g/100ml.

Enfin nous avons relevé les données du bilan qui a abouti au diagnostic de l'anémie et de la prise en charge par perfusion de Vénofér®.

### 2-3-3 Termes de prise en charge

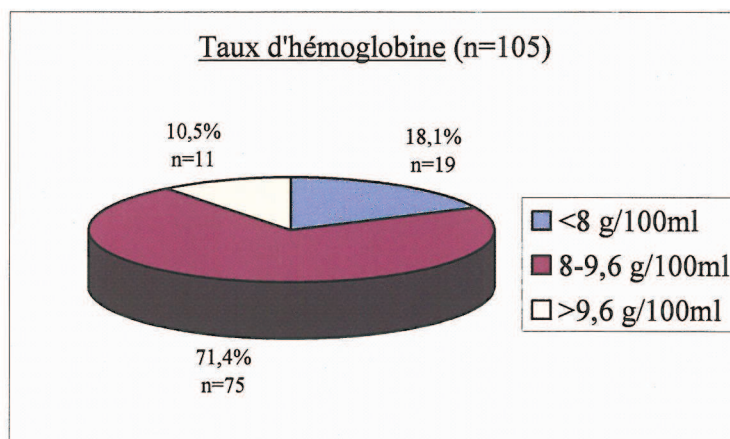


**Le terme moyen du diagnostic ayant amené à la prise en charge de l'anémie était de 33 SA avec un écart type de 5 SA. Le terme le plus précoce retrouvé était de 17 SA et le plus tardif pendant la grossesse était à 41SA plus 4 jours.**

### 2-3-4 Différents résultats sanguins

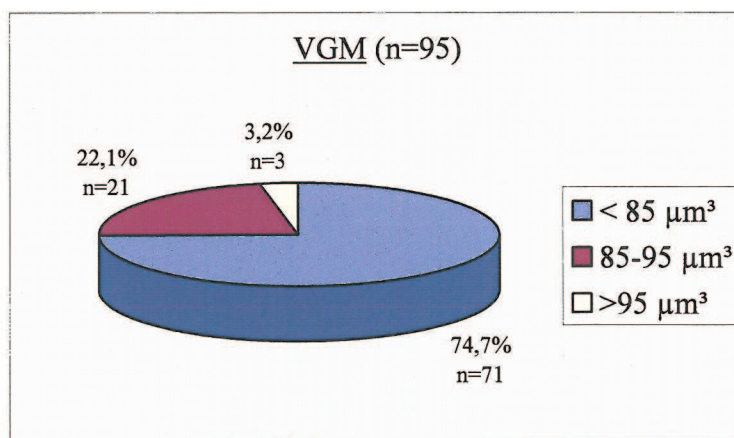
Pour chaque patiente nous avons relevé certains éléments du bilan qui a permis le diagnostic de l'anémie aboutissant à la prise en charge par Vénofér®:

- ✓ **la moyenne du taux d'hémoglobine était de 8,6 g/100ml avec un écart type de 1 g/100ml. Le taux le plus bas était de 5,6 g/100ml et le plus élevé de 11,5 g/100ml.**

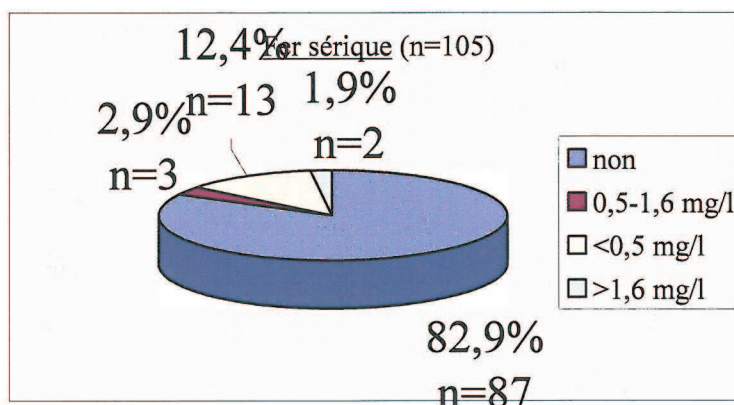


Les chiffres de 8 g/100ml et 9,6 g/100ml ont été retenus puisque le protocole d'utilisation du Vénofer® spécifie les indications de son utilisation : une anémie sévère inférieure à 8g/100ml bien tolérée nécessite une perfusion de Vénofer® ainsi qu'une anémie comprise entre 8 g/100ml et 9,6 g/100ml associée à une mauvaise tolérance clinique. [Annexe 1]

- ✓ le Volume Globulaire Moyen a été trouvé pour 95 femmes. Sa moyenne était de 78,1  $\mu\text{m}^3$  avec un écart type de 9,4  $\mu\text{m}^3$ . La plus petite valeur était de 53  $\mu\text{m}^3$ , la plus élevée était de 96  $\mu\text{m}^3$ .

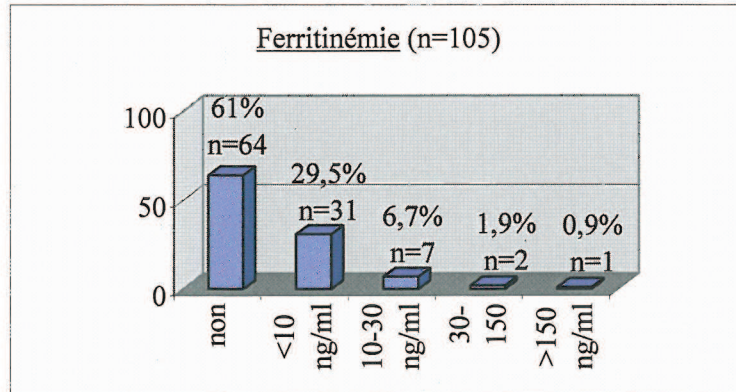


- ✓ le fer sérique fait aussi partie du bilan complémentaire à faire pour le diagnostic d'une anémie. Cependant nous nous sommes aperçus lors de l'étude des dossiers que seulement pour 18 femmes de notre population ce dosage a été réalisé.



- ✓ le dosage de la ferritine : 41 femmes de notre population ont bénéficié de ce dosage.

De plus il est à noter que 3 femmes avaient un taux de ferritine supérieur à 30 ng/ml dont une avec un taux supérieur à 150ng/ml, avant la mise en route de la perfusion de Vénofer®.

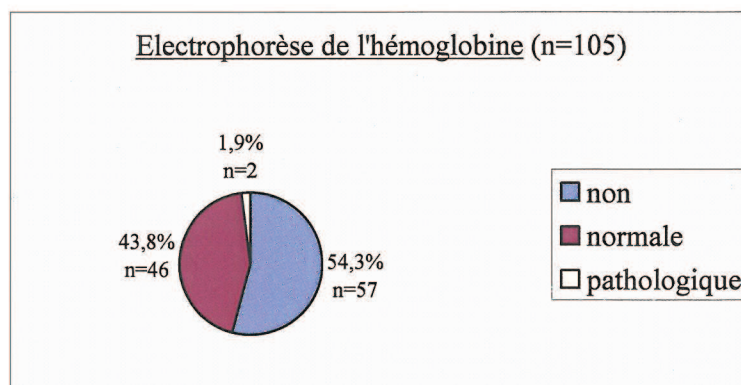


- ✓ le dosage des folates a été réalisé pour 6 patientes et était normal.

- ✓ le dosage de la vitamine B12 a été réalisé pour les 6 mêmes personnes. Pour 2 d'entre elles, ce dosage était normal et pour les 4 autres femmes il était inférieur à la norme.

- ✓ l'électrophorèse de l'hémoglobine a été réalisée chez 48 femmes de notre population. Pour 4 femmes, ce test a été réalisé après la perfusion de Vénofer® et il était normal.

Pour 2 des 48 femmes, cette électrophorèse a montré un trait drépanocytaire.



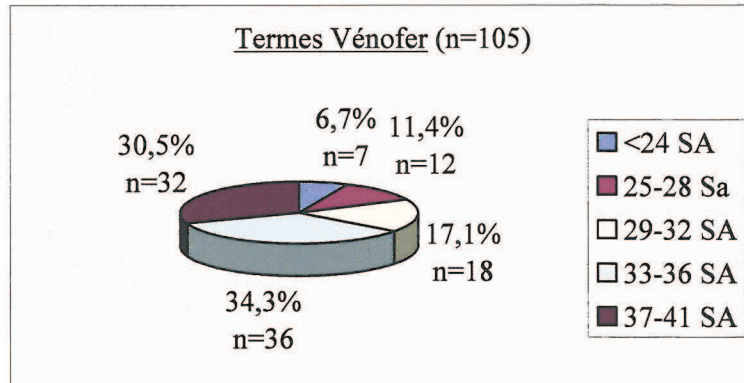


58,3 % des électrophorèses ont été réalisées chez des femmes d'origine africaine. 11 femmes étaient d'origine française, 3 étaient d'origine asiatique, 2 de l'Europe de l'est, 2 de l'Europe du sud et une n'avait pas son origine de renseigné dans le dossier. Les 2 électrophorèses montrant un trait drépanocytaire ont été réalisées chez des femmes d'origine africaine.

- ✓ le nombre de plaquettes a pu être relevé pour 99 patientes, il avait une moyenne de  $279\,700/\text{mm}^3$  avec un écart type de  $76\,800/\text{mm}^3$ . La valeur la plus basse était de  $45\,000/\text{mm}^3$  et la plus haute de  $525\,000/\text{mm}^3$ . Deux femmes avaient une thrombopénie associée
- ✓ le nombre de globules blancs a été noté sur 93 dossiers. La moyenne était de  $9400/\text{mm}^3$ , un écart type de  $2700/\text{mm}^3$  avec pour valeur la plus basse  $4800/\text{mm}^3$  et valeur la plus élevée  $17500/\text{mm}^3$ .

## 2-4 Le Vénofer®

### 2-4-1 Termes du Vénofer®

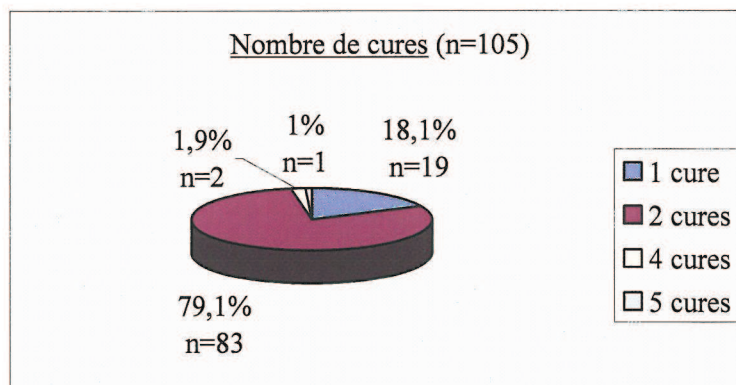


Le terme moyen de l'injection de Vénofer® était de 33 SA plus 6 jours avec un écart type de 4SA plus 5 jours. Le terme le plus précoce était de 20 SA plus 2 jours, le plus tardif était de 41 SA plus 4 jours.

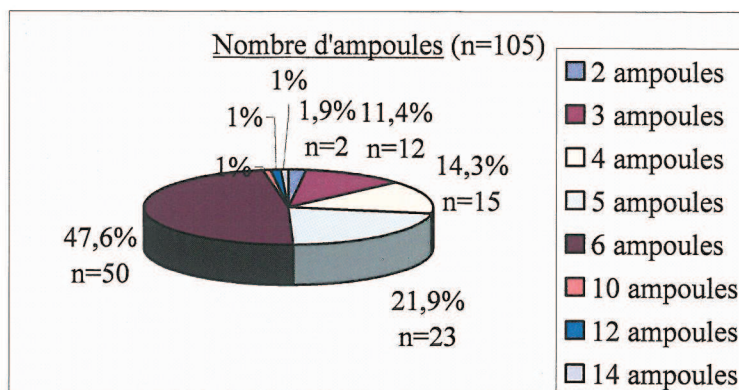
### 2-4-2 Cure de Vénofer®

Nous avons relevé plusieurs critères sur la perfusion de Vénofer® :

- le nombre de cure, à savoir que nous avons choisi d'appeler une cure comme étant une perfusion de Vénofer® quelque soit le nombre d'ampoules de Vénofer® mis en solution dedans,
- le nombre d'ampoules de Vénofer® injecté.



**Le nombre moyen de cures était de 1,9** avec un écart type de 0,6. Les patientes ont reçu au minimum une perfusion et au maximum 5 perfusions de Vénofer®. Il faut noter que presque 20 % de notre population avait reçu une seule injection de Vénofer®.



La moyenne retrouvée était de 5,2 ampoules avec un écart type de 1,6. Trois femmes ont reçu respectivement 10, 12 et 14 ampoules.

**Il faut noter qu'une femme seulement a eu un effet secondaire** à type de bouffée de chaleur. Ceci a nécessité la suspension de la perfusion. Elle a pu être reprise après l'arrêt des symptômes.

Les recommandations, lors d'une perfusion de Vénofer®, préconisent la surveillance de la tension artérielle de la femme lors de la première cure. Dans les dossiers de notre population, aucun élément de cette surveillance n'a été retrouvé. Le protocole mis en place au CHU de Rouen le précise depuis Janvier 2005.

### 2-4-3 Hospitalisation

En moyenne, les femmes sont restées hospitalisées 5,6 jours. Cependant 70,5 % des femmes de notre population ont eu une hospitalisation de moins de 3 jours.

Nous pouvons distinguer deux types d'hospitalisations pour les patientes ayant eu du Vénofer® :

- l'hospitalisation de jour, c'est-à-dire des femmes qui étaient venues uniquement en hospitalisation pour leur perfusion de Vénofer®, n=45, et 9 femmes qui n'étaient venues qu'une seule journée pour une cure.

- l'hospitalisation plus longue concernait 51 de nos patientes, allant de 3 jours à 49 jours d'hospitalisation, pour une autre raison que l'anémie

#### 2-4-4 Traitement per os

39 femmes de notre population ont eu un dépistage précoce de l'anémie au premier trimestre. Parmi les femmes qui ont eu un bilan en début de grossesse ou à qui nous avons retrouvé le bilan du 6<sup>ème</sup> mois, 24 étaient déjà anémiées avant la prise en charge par Vénofer®. Mais seulement 7 avaient bénéficié d'une prescription de fer per os

Deux femmes ont eu une prescription systématique de fer au début de leur grossesse : une présentait une grossesse gémellaire et l'autre avait, dans ces antécédents obstétricaux, une anémie traitée par Vénofer® lors d'une grossesse précédente.

Les autres femmes ayant bénéficiée d'une prescription de fer per os avant la perfusion de fer IV n'étaient que 36, à la dose de 2 comprimés par jour de Tardyféron 80mg ou TB9 pour 23 d'entre elles.

A noter que 9 patientes ont eu une prescription d'acide folique avant la perfusion de Vénofer®.

Après la perfusion de Vénofer®, 60 femmes ont bénéficié d'une prescription de fer per os et 32 femmes ont eu de l'acide folique per os.

Pour 9 patientes, le traitement en fer par voie orale a été mis en route directement après la perfusion de fer IV, 3 l'ont eu 10 jours plus tard, 12 l'ont eu 15 jours après comme inscrit sur le protocole, 12 l'ont eu 1 mois après et 1 seule femme l'a eu 5 semaines après.

Il n'y a pas de différence significative ( $p=0,1$ ) noté au niveau des taux d'hémoglobine en salle de naissance, entre les patientes ayant eu du fer per os et les autres (différence de 0,3 g/100ml).

Malgré une différence de 0,36 g/100ml entre les taux moyens d'hémoglobine en salle de naissance, entre les patientes ayant pris à un moment donné de leur grossesse de l'acide folique et les autres, il n'a pas été mis en évidence de différence significative ( $p=0,2$ ).

Dans notre population, la supplémentation de fer par voie orale a été prescrit avec de grandes disparités tant sur le délai que sur la posologie.

#### 2-4-5 Contrôle post Vénofer®

Le contrôle par une numération globulaire après le Vénofer® a été réalisé avec un délai de 16,3 jours en moyenne. Nous avons retrouvé ce bilan dans 66 dossiers. Pour 43 femmes il a été prélevé 15 jours et plus après la perfusion de Vénofer® et pour 23 femmes avant ce délai de 15 jours.

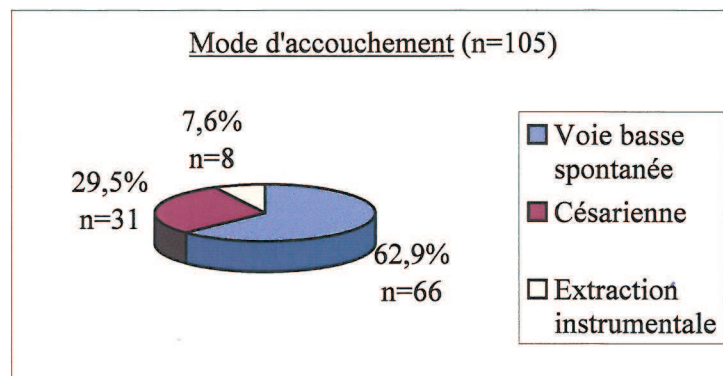
La moyenne du taux d'hémoglobine retrouvé à ce bilan était de 9,7 g/100ml avec un écart type de 1 g/100ml. La valeur la plus basse était 7,5 g/100ml et la plus élevée de 11,8 g/100ml.

## 2-5 L'accouchement

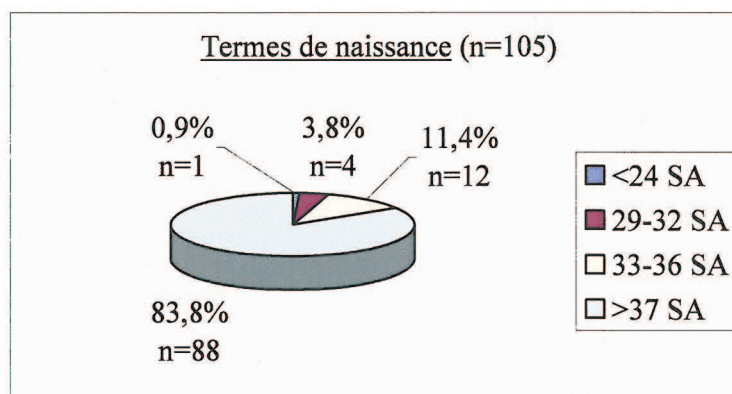
### 2-5-1 Bilan de la Salle de Naissance

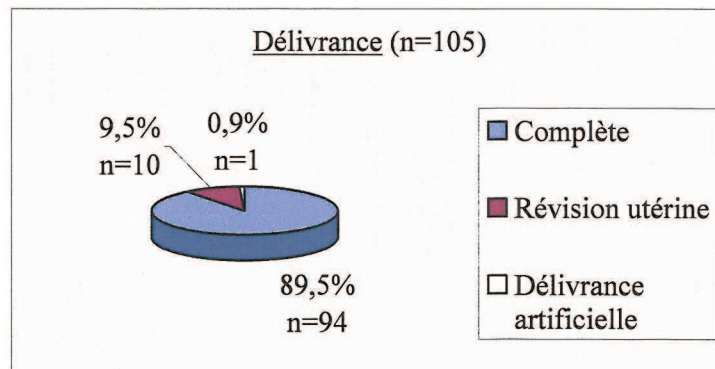
Nous avons relevé le taux d'hémoglobine, lorsqu'il a été prélevé en salle de naissance, avant l'accouchement. Il a été retrouvé pour 75 femmes avec une moyenne de 10,2 g/100ml et un écart type de 1,1 g/100ml. La minima était de 7,5g/100ml et le maxima de 13,5 g/100ml.

### 2-5-2 Accouchement



**Le terme moyen de l'accouchement était 38 SA plus 4 jours** avec un écart type de 2 SA plus 5 jours. Le terme le plus petit était 24 SA plus 3 jours et le plus élevé 43 SA.



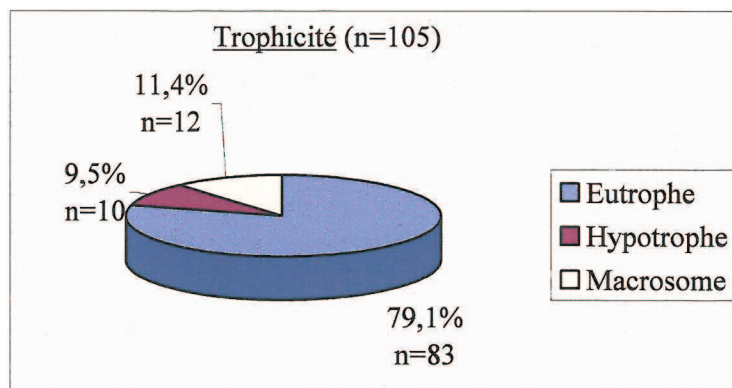


En ce qui concerne la délivrance nous avons relevé, en plus du mode d'expulsion, les éventuelles hémorragies.

14 femmes ont eu une hémorragie de la délivrance dont 6 entre 500 ml et 1 litre, 4 supérieures à 1 litre et 4 où la quantification des pertes n'a pas été renseignée.

## 2-6 Le déroulement du séjour pour l'enfant et sa mère

### 2-6-1 Le nouveau-né



La moyenne de poids des nouveau-nés était de 3169 grammes avec un écart type de 682 grammes. Le poids le plus petit était 690 grammes, le plus gros pesait 4440 grammes.

**Nous notons que 10 % des nouveau-nés étaient hypotrophes.**

101 nouveau-nés avaient un apgar supérieur à 7 à 5 minutes (il y avait une mort fœtale in utero dans notre population). Nous avons relevé les pH au cordon lorsqu'ils ont été faits: une moyenne de 7,27 avec un écart type de 0,09, une valeur basse à 6,98 et une valeur élevée à 7,41.

86 des nouveau-nés ont suivi leur mère en maternité, 15 ont été hospitalisés en néonatalogie et 3 en réanimation.

### 2-6-2 La mère

Concernant le post-partum de nos patientes, nous avons relevé plusieurs éléments :

➤ En premier lieu nous avons noté lorsqu'un bilan a été prélevé après l'accouchement à savoir pour 76 femmes : la moyenne du taux d'hémoglobine était de 9,4 g/100ml avec un écart type de 1,4 g/100ml. La valeur la plus basse était 6,4 g/100ml, la plus haute 12,3g/100ml.



Le taux d'hématocrite avait pour moyenne 28,7 % avec un écart type de 3,9 %. Le taux le plus bas était 21 % et le plus élevé 37 %.

La moyenne du VGM, que nous avons retrouvé chez 68 femmes, est 82,2  $\mu\text{m}^3$  avec un écart type de 9  $\mu\text{m}^3$ . La valeur la plus basse était 59  $\mu\text{m}^3$  et la plus élevée était 99  $\mu\text{m}^3$ .

➤ 48 femmes, soient 45,71 % ont pris uniquement du fer per os pendant leur séjour après leur accouchement.

19 femmes en tout ont reçu du Vénofér® dans le post-partum et 5 femmes ont été transfusées.

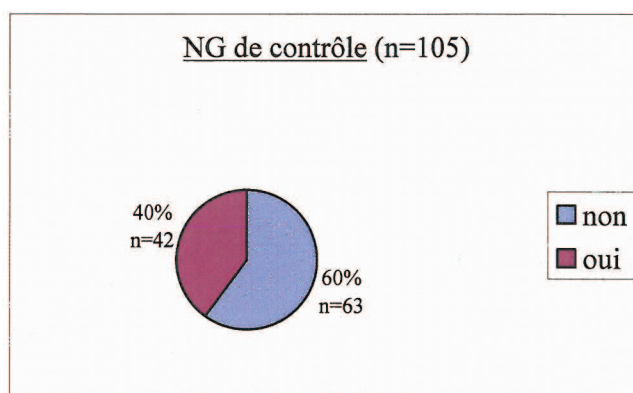
25 femmes ont reçu également une supplémentation en acide folique.

➤ Parmi toutes les femmes ayant eu une hémorragie de la délivrance, une femme n'a pas été traitée et toutes les autres ont été prises en charge en suites de couches :

- 4 ont été transfusées
- 3 ont bénéficié d'une perfusion de Vénofér®
- 10 ont pris du fer per os en première ou deuxième intention après transfusion ou Vénofér®.

➤ A l'issue de leur séjour, 57 femmes, soit 54,3 %, sont sorties avec une prescription de fer per os. 25 femmes, soient 23,8 % ont eu une prescription d'acide folique.

Une numération globulaire a été prescrite pour 42 femmes. En revanche, les résultats n'apparaissaient dans le dossier que pour 11 patientes.



La moyenne du taux d'hémoglobine était de 11,2 g/100ml avec un écart type de 1,6 g/100ml. Le taux le plus bas était 8,8 g/100ml et le plus haut était 14,2 g/100ml.

Le taux d'hématocrite avait une moyenne de 35,2 % avec un écart type de 4,6 %. La valeur la plus basse était 27,4 %, la plus élevée 44,3 %.

En ce qui concerne le VGM, il avait une moyenne de 81,6  $\mu\text{m}^3$  avec un écart type de 6,6  $\mu\text{m}^3$ , la valeur la plus basse était 71,3  $\mu\text{m}^3$ , la plus élevée était 90,2  $\mu\text{m}^3$ .

## 2-7 Utilisation du Vénofer®

### 2-7-1 Intérêt du Vénofer® avant l'accouchement

Nous avons choisi de séparer notre population en différents groupes afin de pouvoir effectuer des comparaisons.

Notre étude nous a permis, dans un premier temps de distinguer deux groupes :

- les femmes qui ont pu bénéficier d'une perfusion de Vénofer® au minimum 15 jours avant leur accouchement, soient 73 femmes, groupe que l'on nommera G1,
- les femmes dont le Vénofer® a été perfusé à moins de 15 jours de l'accouchement, soient 32 femmes, que l'on nommera G2.

Nous avons choisi de prendre le chiffre de 15 jours puisqu'il faut 15 jours pour que le Vénofer® soit totalement utilisé. [35] A cette date là, le taux d'hémoglobine atteint son maximum et n'évolue plus.

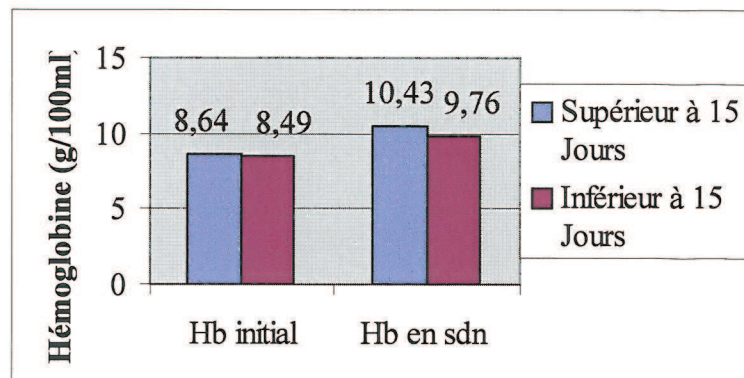
Nous nous sommes posés la question de savoir si la perfusion de Vénofer® juste avant l'accouchement apportait tout de même un bénéfice. C'est pourquoi nous avons comparé plusieurs données de notre grille afin de nous rendre compte de l'efficacité immédiate du Vénofer®.

En ce qui concerne les taux d'hémoglobine qui ont permis le diagnostic de l'anémie gravidique, il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes ( $p=0,5$ ). En effet, le taux d'hémoglobine de G1 était de 8,64 g/100ml avec un écart type de 1,05. Le taux moyen de G2 était de 8,49 g/100ml avec un écart type de 0,81.

**Le terme moyen du diagnostic de l'anémie était significativement différent entre les deux groupes ( $p<0,01$ ).** Le terme de G1 (32 SA plus 2J) était inférieur au terme de G2 (37 SA plus 2J). En effet il était plus proche du terme de la naissance puisque la cure de Vénofer® était faite à moins de 15 jours de l'accouchement.

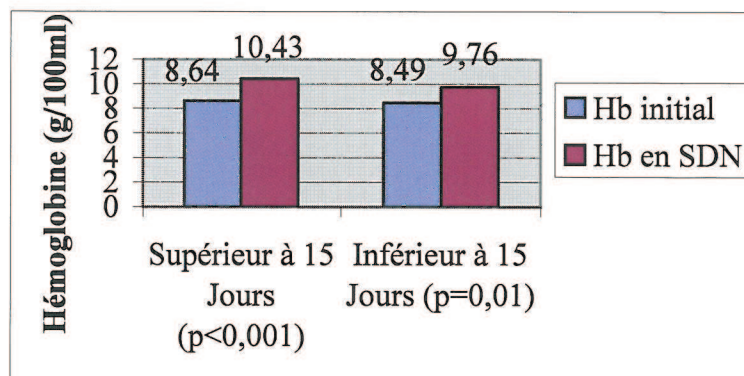
Nous avons comparé ensuite **le taux d'hémoglobine prélevé en salle de naissance**. Nous l'avons retrouvé dans G1 pour 56 patientes et dans G2 pour 19 patientes. La moyenne du taux d'hémoglobine pour G1 était de 10,43g/100ml et dans

G2 elle était de 9,76 g/100ml. Il y a une différence significative avec un risque de 0,02 %.



Pour les deux groupes, le graphique fait bien apparaître que le taux d'hémoglobine a augmenté après la perfusion de Vénofer®.

Ensuite nous avons comparé les taux d'hémoglobine pour chaque groupe, en salle de naissance versus taux au diagnostic de l'anémie. Dans G1, il existe une différence significative entre les taux d'hémoglobine pour un risque inférieur à 0,001. Dans G2, il existe également une différence statistiquement significative avec  $p=0,01$ .



Ensuite nous avons recherché la moyenne du taux d'hémoglobine en suites de couches. Pour G1 elle était de 9,48 g/100ml, retrouvée dans 47 dossiers. Pour G2 elle était de 9,08 g/100ml, dans 15 dossiers. Nous avons retiré, pour calculer ces moyennes, les femmes ayant eu une hémorragie de la délivrance pour ne pas biaiser notre calcul. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes ( $p=0,1$ ).

En ce qui concerne le terme de l'accouchement il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les femmes ayant eu du Vénofer® à plus de 15 jours de leur accouchement (38 SA + 6 jours avec un écart type de 2 SA + 6 jours) et celles en ayant eu à moins de 15 jours (38 SA + 3 jours avec un écart type de 2 SA + 5 jours).

**Le poids de naissance des nouveau-nés des deux groupes était identique.** La moyenne pour G1 était de 3180 grammes avec un écart type de 665 grammes, pour G2 elle était de 3144 grammes avec un écart type de 730 grammes. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,9$ ).

Dans le post-partum nous avons retrouvé une différence significative en ce qui concerne une éventuelle perfusion de Vénofer®. En effet les femmes ayant bénéficié d'une cure de Vénofer® à moins de 15 jours de leur accouchement avaient moins de Vénofer® en post-partum (4 femmes en ont bénéficié contre 12 dans G1). De plus dans ce groupe aucune femme n'a été transfusée. Dans G1 une femme avait nécessité une transfusion.

Les femmes traitées par Vénofer® au minimum 15 jours avant leur accouchement, avaient eu plus de prescription de fer per os à la sortie de la maternité. Pour nos résultats ci-dessus nous avons retiré des deux groupes, les femmes ayant eu une hémorragie de la délivrance.

#### 2-7-2 Efficacité du Vénofer®

Nous avons recherché toutes les femmes ayant eu du Vénofer® avec un bilan de contrôle à 15 jours ou plus. Parmi celles-ci, nous avons relevé celles dont le taux d'hémoglobine atteint un taux correct pour une grossesse, soit 10,5 g/100ml.

Parmi les 43 femmes concernées par le contrôle à plus de 15 jours seulement 12 femmes avaient un taux d'hémoglobine qui atteint 10,5 g/100ml.

Les 31 autres patientes avaient un taux moyen d'hémoglobine à 9,38 g/100ml avec un écart type de 0,87. Le taux moyen d'ampoules est de 5,1 : 7 femmes ont eu une perfusion de 3 ampoules, 2 femmes ont eu 4 ampoules, 8 en ont eu 5, 13 en ont eu 6 et une femme a eu 4 cures de Vénofer® et 10 ampoules à 2 mois d'intervalle.

Sur les 31 femmes, 9 n'ont pas eu de prescription de fer per os, 5 en ont eu avant et après la perfusion de Vénofer®, 4 en ont pris avant et 13 en ont pris seulement après. 12

femmes ont eu une prescription d'acide folique après la perfusion de Vénofer®, deux de ces femmes en avaient pris également avant.

Ensuite nous avons comparé les taux d'hémoglobine du contrôle, lorsqu'il a été fait au moins 15 jours après la perfusion de Vénofer®, en fonction du nombre d'ampoules injecté. Nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les taux d'hémoglobine après administration de 3, 4, 5 ou 6 ampoules.

Cependant notre effectif est trop petit pour conclure sur ce sujet. En effet nous n'avons que 9 femmes ayant bénéficié de 5 ampoules dans ce cas là, 21 femmes 6 ampoules et 12 femmes 3-4 ampoules. En se concentrant sur la moyenne, nous pouvons tout de même observer une légère différence du taux d'hémoglobine au-delà de 15 jours de la perfusion de fer :

- ✓ 9,93 g/100ml avec un écart type de 1,1, pour 6 ampoules injectées
- ✓ 9,88 g/100ml avec un écart type de 0,85, pour 5 ampoules injectées
- ✓ 9,85 g/100ml avec un écart type de 1,4, pour 3-4 ampoules injectées.

Si nous reprenons les deux groupes du chapitre précédent, soit la perfusion de Vénofer a plus ou à moins de 15 jours de l'accouchement, nous avons dans G1, 19 femmes seulement sur les 73 patientes qui ont reçu 5 ampoules de Vénofer® selon la précision du protocole et 32 femmes ont eu 6 ampoules.

Enfin nous avons comparé les taux d'hémoglobine de salle de naissance entre un groupe de patientes ayant bénéficié d'une dose adéquate de Vénofer® (soit 5 ou 6 ampoules) et ceux ayant eu moins de Vénofer®.

Les taux d'hémoglobine sont respectivement 10,4 g/100ml et 9,9 g/100ml. Il n'y a pas de différence significative ( $p=0,2$ ) entre ces deux groupes malgré une différence de 0,5 g/100ml d'hémoglobine. Cependant nos effectifs sont trop petits puisque le taux d'hémoglobine n'a pas été retrouvé dans tous les dossiers.

**TROISIEME PARTIE :**

**DISCUSSION**

Plusieurs études [24][11][9], dont celle de Fr. BAYOUMEU [11], ont comparé l'administration de Vénofer® contre le sulfate de fer oral dans l'anémie de grossesse. Elles ont montré que le Vénofer® paraît être un traitement de choix sans effets secondaires sérieux, indiqué dans la correction rapide d'anémie pendant la grossesse ou pour restaurer des stocks de fer maternels. Toutefois dans l'étude de Fr. BAYOUMEU, contrairement aux résultats apportés par AL MOMEN [9], le Vénofer® ne paraît pas être plus efficace que l'administration de fer per os en ce qui concerne le taux d'hémoglobine pendant la grossesse.

Nous n'avons pas voulu faire une étude supplémentaire sur la comparaison des deux voies différentes de traitement de l'anémie. Mais nos objectifs étaient d'étudier le profil de la population ayant recours au Vénofer® pendant la grossesse, de rendre compte de son utilisation, et d'en sortir les bénéfices apportés pour la fin de la grossesse et le post-partum.

## **1-Profil de la population étudiée**

Le premier objectif de notre étude était de réaliser un état des lieux de la population ayant bénéficié du Vénofer® pendant la grossesse.

Nous avons ainsi pu sortir les différents facteurs de risque d'une anémie gravidique retrouvés dans la littérature.

58,1 % de nos patientes étaient en situation socio-économique défavorable.

D'importance moindre nous retrouvons la multiparité avec 44,8 % de nos patientes qui avaient 3 enfants et plus. De même nous retrouvons 54,8 % qui ont eu 3 grossesses et plus.

Le troisième facteur de risque retrouvé dans la population est l'origine africaine, pour 32,4 % des patientes.

Nous avons relevé aussi les antécédents maternels médicaux, qui peuvent être responsables d'une anémie, tels que les anémies antérieures, les hémoglobinopathies ou les anomalies digestives. Dans notre population, 20 % des patientes avaient un antécédent de ce type.

Enfin nous avons recherché d'autres facteurs de risque qui sont retrouvés, tels que les métrorragies de la grossesse pour 16,2 % des femmes de notre population, les grossesses multiples (11,4 %), grossesses rapprochées (10,5 %), les ménométrorragies (1,9 %).



Dans notre population, seulement 10 femmes n'avaient aucun de ces facteurs de risque. Nous sommes en accord avec les données de la littérature en ce qui concerne les facteurs de risque d'une anémie gravidique.

En ce qui concerne la prévention de l'anémie gravidique, les recommandations [32] sont de supplémenter une femme enceinte dès le début de sa grossesse en fer per os lorsque celle-ci présente au moins un des facteurs de risque cités ci-dessus.

Or dans notre population parmi toutes les femmes concernées, plus de la moitié d'entre elles n'avaient pas bénéficié de prescription de fer per os en début de grossesse. Il faut donc rester très vigilant lors de l'interrogatoire en début de grossesse afin de dépister et prendre en charge précocement les patientes à risque.

Dans notre étude nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les patientes ayant bénéficié d'une supplémentation de fer oral et les autres au bilan de salle de naissance. Cependant nous avons été confrontés à des difficultés d'interprétation en ce qui concerne la prescription de fer per os. En effet le fer a été prescrit avec de grandes variabilités et peut donc être un biais à nos résultats.

La supplémentation martiale améliore les paramètres biologiques. Les études longitudinales montrent que pour des doses quotidiennes de 30mg à 200mg de fer, le taux d'hémoglobine augmente de 1 à 1,7 g/100ml. [23]

De nombreux auteurs sont favorables à une supplémentation sélective des femmes enceintes anémiques en début de grossesse et proposent également d'étendre le traitement martial préventif à toutes les femmes à risques selon la recommandation faite par le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie :

« Compte tenu des risques de carence plus élevés chez les adolescentes, les femmes qui ont eu des grossesses répétées, celles qui ont des ménorragies importantes, qui prennent régulièrement de l'aspirine ou qui ont une alimentation pauvre en fer héminique (viandes, poisson), et d'une manière générale les femmes appartenant à des milieux défavorisés, une supplémentation en fer ferreux, à la dose de 30 mg par jour de fer-élément est recommandée dans ces groupes à risque à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

En l'absence de facteur de risque, il n'y a aucune justification à la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes durant la grossesse.

Un régime équilibré, suffisamment riche en facteurs favorisant l'absorption du fer (protéines animales, acide ascorbique), devrait suffire à maintenir leur réserve à un niveau suffisant ». [3]

Cependant la supplémentation sélective des femmes anémiées en début de grossesse impose le dépistage précoce de l'anémie et/ou de la carence en fer (Hb, VGM, Ferritine), avant l'expansion du volume plasmatique.

Cette recherche n'est pas prévue par la législation actuelle. Seule la numération globulaire au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (décret n° 92-143 du 14 février 1992 – JO du 16 février 1992) est prévue. Elle pourrait être complétée par une numération globulaire (plus ou moins un dosage de la ferritine sérique) pratiquée à l'occasion du premier examen prénatal lors de la mise en évidence d'un facteur de risque.

Les femmes alors non anémiées à cet examen pourraient lors des visites prénatales bénéficier d'un conseil nutritionnel visant à orienter leur choix vers les aliments qui contribuent au mieux à la couverture des besoins en fer.

Dans le cadre de la formation médicale continue, nous pourrions peut être tendre vers une meilleure sensibilisation des professionnels de santé prenant en charge une grossesse. Le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) pourrait avoir un rôle à jouer pour permettre une meilleure diffusion de ces recommandations en ce qui concerne les propositions d'évolution de prise en charge des bilans biologiques de la grossesse.

## 2- Utilisation du Vénofer®

Dans l'analyse de nos résultats, nous avons noté que parfois la perfusion de Vénofer® était instaurée plusieurs jours voire semaines après le bilan qui a conduit au diagnostic de l'anémie.

Certaines femmes ont été prises en charge plus de deux semaines après le bilan diagnostic, souvent parce que les résultats des bilans réalisés dans les laboratoires de ville ne sont pas revenus. Ainsi l'anémie n'a pu être traitée qu'à la consultation suivante. Il y a donc eu pour elles un retard à la prise en charge.

Le personnel participant à la prise en charge d'une grossesse doit rester très vigilant sur le retour des bilans prescrits en consultation. Il est nécessaire de sensibiliser les femmes à leurs résultats pour qu'elles contactent leur praticien en cas de problème sans attendre la consultation suivante.

Pour diagnostiquer une anémie il faut confirmer un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/100ml, un taux d'hématocrite inférieur à 35 % et un VGM qui doit être inférieur à 85  $\mu\text{m}^3$  dans le cas d'une anémie par carence martiale.

Rappelons que notre population concerne les femmes anémiées qui ont bénéficié d'une perfusion de Vénofer® (Annexe I). Selon le protocole d'utilisation, le traitement par Vénofer® doit être mis en place lors de la présence d'une anémie avec un taux d'hémoglobine entre 8 g/100ml (5 mmol/l) et 9,6 g/100ml (6 mmol/l) associée à une mauvaise tolérance clinique.

Or nous retrouvons 11 femmes dans notre population avec un taux d'hémoglobine supérieur à 9,6g/100ml et 75 femmes avec un taux compris entre 8g/100ml et 9,6 g/100ml dont 57 femmes sans signes cliniques.

En ce qui concerne le VGM, il faut s'assurer que l'anémie n'est pas due à une carence en acide folique. Pour 3 femmes de notre population le VGM était supérieur à 95  $\mu\text{m}^3$  et pour 21 femmes il était compris entre 85 et 95  $\mu\text{m}^3$ .

Ainsi, pour certains cas l'indication du Vénofer® peut être remise en cause puisque le diagnostic n'a pas été posé correctement.

Parmi les 105 patientes de la population, seulement 64 ont bénéficié d'un dépistage de l'anémie par le taux de ferritine. L'électrophorèse de l'hémoglobine n'a été réalisée que chez 48 femmes.

Nous nous sommes aperçus que le bilan recommandé pour caractériser une anémie n'est pas toujours prescrit aux femmes. Seule la numération globulaire du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse est obligatoire en France. Mais l'évaluation de la ferritinémie en début de grossesse permettrait de détecter :

- les femmes capables de mener une grossesse sans supplémentation simplement en puisant dans leurs réserves (ferritinémie >60 microgrammes),
- celles dont les réserves sont effondrées (ferritinémie < 15 microgrammes) qui risquent de développer une anémie si un apport martial tout au long de la grossesse n'est pas assuré,
- celles pour lesquelles un apport modéré à partir du second trimestre serait suffisant (ferritinémie entre 15 et 60 microgrammes).

D'après PEREWUSNYK et al [21], le récepteur de la transferrine est un très bon marqueur pour diagnostiquer des anémies par carence martiale. Aucune de nos patientes n'a bénéficié de ce dosage.

Les circonstances de découverte ont montré que les bilans faits systématiquement pendant la grossesse tels que la numération globulaire prévue au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, ont permis le diagnostic de l'anémie pour 50 % des femmes de notre population. Il est donc important de ne pas oublier de prescrire ce bilan à toutes les femmes enceintes. Certaines femmes étaient anémiées avant la prise en charge par Vénofer® mais toutes n'ont pas été traitées par une supplémentation de fer per os. Peut être que celle-ci aurait pu permettre d'éviter une perfusion de Vénofer® et donc une hospitalisation qui n'est pas un coût à négliger.

Les équipes doivent rester vigilantes quant à la supplémentation : notre étude se porte sur une population à risque d'anémie comme nous l'avons vu précédemment, or seulement 2 patientes se sont vues administrer un traitement martial dès le début de la grossesse et même si un bilan a été réalisé au premier trimestre pour un certain nombre, il n'a pas toujours été pris en compte.

Le protocole mis en place en 2002 n'est pas appliqué systématiquement de la même façon pour chaque patiente.

En effet le Vénofer® a été perfusé avec de nombreuses disparités en ce qui concerne le nombre d'ampoules et le nombre de cures. Cependant nous n'avons

retrouvé aucune différence significative entre les taux d'hémoglobine après injection de 3, 4, 5 ou 6 ampoules. Mais nous ne pouvons conclure sur ce sujet du fait de nos effectifs trop faibles.

Une étude avec un nombre plus importants de dossiers, éventuellement prospective, pourrait être intéressante à mener au niveau national afin de déterminer la bonne dose à perfuser pendant la grossesse.

Toutefois si nous prenons la grille faite par THERABEL [Annexe 2] pour le postopératoire immédiat, une femme pesant entre 60 et 70 Kg avant la grossesse avec un taux d'hémoglobine de 8 g/100ml nécessite une perfusion de Vénofer® de 5 ampoules pour remonter à 11 g/100ml, taux recommandé en fin de grossesse. Le protocole mis en place au CHU et utilisé dans les deux autres établissements de notre étude [Annexe 1] correspond à ces données.

Par ailleurs le protocole stipule, depuis 2005, qu'il n'est pas nécessaire de prescrire une numération globulaire à 15 jours du traitement par Vénofer®. En effet le taux d'hémoglobine atteint un seuil à 15 jours qui n'évoluera plus. Le Vénofer® étant totalement utilisé au bout de 15 jours il est cependant nécessaire d'instaurer un relai par un traitement martial per os à J15. Dans notre population seulement 36 patientes sur les 105 ont bénéficié d'une supplémentation martiale après l'injection de Vénofer®. Il faut cependant être prudent quant à la conclusion sur ce sujet puisque comme nous l'avons vu précédemment 32 femmes ont accouché avant les 15 jours.

Les femmes bénéficiant de ce traitement sont de plus en plus nombreuses (en 2005, elles sont 12 ; 32 en 2006 et 37 jusqu'en octobre 2007).

C'est un produit avec très peu d'effets secondaires, un seul pendant notre étude et PEREWUSNYK et al [21] n'en ont observé aucun. Cependant il demande tout de même une rigueur d'utilisation.

En effet les recommandations veulent qu'une surveillance de la tension artérielle de la femme soit faite au moment de la perfusion de Vénofer®. Cependant dans aucun de nos dossiers cette surveillance a été notée avec précision.

De plus il s'agit de perfusion pendant la grossesse donc la logique voudrait que, au même moment de l'injection intraveineuse, un enregistrement du rythme cardiaque foetal soit fait. Ce monitoring est sûrement fait mais l'analyse du rythme n'est pratiquement jamais précisée sur les dossiers. Il faut donc rester vigilant quant à la démarche d'utilisation de ce produit afin qu'aucun accident ne survienne.

### 3- Bénéfices apportés

Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine avant la perfusion de Vénofer®, au bilan de contrôle, en salle de naissance et en post-partum ont été calculées. Seule la première concerne toute notre population, les autres ont un effectif plus restreint.

Nous observons un gain de 1,1 g/100ml suite au bilan de contrôle, un gain de 1,6 g/100ml en salle de naissance et à nouveau une chute de 0,8 g/100ml de l'hémoglobine en post-partum par rapport à la salle de naissance.

En comparant les deux groupes ayant eu du Vénofer® à plus ou moins 15 jours de l'accouchement, G1 et G2, nous avons relevé plusieurs données.

Il n'existe pas de différence significative des taux d'hémoglobine au moment du diagnostic mais nous avons retrouvé une différence du taux d'hémoglobine prélevé en salle de naissance.

Nous pouvons alors nous inquiéter du bénéfice réel d'une perfusion de Vénofer® avant l'accouchement. Mais dans le post-partum aucune différence entre ces deux groupes n'a été mise en évidence.

De plus en comparant les taux d'hémoglobine dans chaque groupe entre la salle de naissance et le diagnostic de l'anémie, il existe une différence dans les deux groupes. Il paraît donc nécessaire de perfuser du Vénofer®, même quelques jours avant l'accouchement, lorsque le diagnostic a été fait tardivement. Le taux d'hémoglobine a eu le temps de remonter de 1,3 g/100ml ce qui n'est pas négligeable en vue des pertes sanguines lors de l'accouchement.

En ce qui concerne les poids de naissance des nouveau-nés, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'étude de Fr. BAYOUMEU ne met pas en évidence de différence de poids entre le groupe IV et le groupe per os, mais elle observe tout de même une différence de poids moyen de 250g en faveur du groupe IV. [11] Dans notre population, le poids du premier groupe ne dépasse que de 40 grammes le poids du deuxième groupe.

Même si dans l'ensemble, les études suggèrent un lien entre anémie et issue de grossesse, il n'existe pas d'arguments suffisamment solides pour conclure à une relation de cause à effet. Et ce d'autant que la plupart des études ne tiennent pas compte des facteurs confondants qui peuvent être eux-mêmes responsables d'un risque accru de petits poids de naissance ou de prématurité.

Notre population de femmes anémiées pendant la grossesse ne présente pas plus de prématurité que la population générale (84 % de femmes ont accouché après 37 SA) ni d'hypotrophie (10 % des nouveau-nés ont un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile).

Nous pouvons déduire que le fait d'administrer du Vénofer® à moins de 15 jours de l'accouchement permet de restaurer rapidement les réserves en fer afin de limiter la gravité de l'anémie après l'accouchement. Cela permet aussi de réaliser moins de transfusion pour de nombreuses femmes en post-partum. En effet aucune femme de ce groupe n'a été transfusée mais quelques unes ont bénéficié d'une perfusion de Vénofer® dans le post-partum.

Il existe donc un réel intérêt à prescrire du Vénofer à tout moment de la grossesse et surtout en fin de grossesse puisque cela permet aux femmes d'avoir un stock de fer en prévention de l'accouchement et des pertes que cela entraîne.

Jusqu'en 2002, les femmes qui présentaient une anémie avec une hémoglobinémie inférieure à 8 g/100ml étaient généralement transfusées.

La transfusion présente des risques considérables tant sur le plan des maladies infectieuses telles que le VIH, le cytomégalovirus, l'hépatite C et l'hépatite B, que des risques transfusionnels hémolytiques ou non hémolytiques, au premier rang desquels viennent les risques immunologiques.

6 à 19 % des cas d'hépatite C sont post-transfusionnels ainsi que 2,5 % des cas d'hépatite B. [35]

Outre ses avantages cliniques majeurs, l'administration du Vénofer® présente aussi un intérêt financier.

En effet nous avons comparé le coût de ce traitement à celui d'une transfusion :

- ✓ une transfusion de 3 culots globulaires coûte environ 500 euros,
- ✓ un traitement par Vénofer® de 5 ampoules, soit 500 mg de fer, le coût est d'environ 65 euros.

Le fait d'utiliser ce médicament dans la prise en charge des anémies de la grossesse revient donc presque 8 fois moins cher qu'une transfusion.

Plusieurs auteurs ont montré l'intérêt de l'association Fer saccharose et érythropoïétine (EPO), dans les anémies sévères de la grossesse [13] [14].

En effet l'érythropoïétine recombinante (rhEPO) est utilisée pour stimuler l'érythropoïèse en complément de l'EPO endogène. Le fer parentéral supplémente le fer endogène. Ainsi des taux de fer plasmatiques élevés sont immédiatement disponibles. Les préparations de fer par voie orale ne stimulent pas suffisamment et rapidement l'érythropoïétine.

L'association de rhEPO et de fer parentéral est efficace dans la stimulation de l'érythropoïèse et dans le traitement de certaines anémies gravidiques. Cela paraît être une alternative pour les patientes qui refusent la transfusion de sang ou qui ne réagissent pas au seul traitement d'apport en fer.

L'évaluation de nouvelles alternatives dans le traitement de l'anémie pendant la grossesse, la compréhension et la description de l'érythropoïèse pendant la grossesse pourraient être une perspective importante pour les études futures de la médecine périnatale.



## **CONCLUSION**

Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'hydroxyde de fer saccharose, Vénofer®, dans les anémies de la grossesse.

L'étude menée dans les services de grossesses pathologiques de trois établissements, a montré que cette spécialité médicamenteuse était indéniablement efficace en terme de rapidité d'augmentation des paramètres de l'érythropoïèse en vue de l'accouchement. De plus nous n'avons relevé aucun effet secondaire imputable au Vénofer® sur nos 105 patientes.

Notre étude montre cependant qu'il semble important de bien relever les facteurs de risque d'une anémie, en début de grossesse et de supplémenter ces femmes par du fer per os afin de réduire la morbidité maternelle et foetale.

L'anémie ferriprive est fréquemment observée pendant la grossesse. Elle expose les femmes enceintes à un risque augmenté de transfusion. Il est important de prendre en charge rapidement ces femmes afin de les préserver de toute complication.

Cette nouvelle prise en charge de l'anémie a permis dans la plupart des cas de ne pas avoir recours à la transfusion en post-partum et d'éviter d'exposer des femmes jeunes aux risques potentiels qu'elle constitue.

Il serait intéressant de faire un bilan de toutes les transfusions effectuées depuis 2002 dans les services de maternité afin d'évaluer l'impact réel de ce protocole sur la diminution du nombre de transfusions.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## LIVRES

1. BAILLIERE J.B et fils – Les précis du praticien, grossesse normale et pathologique (tome1 précis d'obstétrique) – P. Magnin
2. BARRON W-M., LINDHEIMER M-D., DAVISON J-M. – Médecine de la femme enceinte – Paris – J.P Grünfeld - 1991 – 652 pages
3. BEAUFRERE B. & al – Archive de pédiatrie – Paris – 1995 – p1209-1218 - Elsevier
4. BOITHIAS (Claire), CHABERNAUD (Jean-Louis), DREYFUS (Marie) ROBERT (Jean-Claude) – Hématologie périnatale – Ile de France – 2003 – 296 pages
5. GIRAUD (J-R, Pr), TOURNAIRE (M.) – Surveillance et thérapeutique obstétricales – Paris – Masson – 1982 – 434 pages – collection ABREGES
6. LEVY (J-Paul, Pr), VARET (Bruno, Pr), CLAUVEL (J-Pierre, Pr), LEFRERE (François, Dr), BEZEAUD (Annie, Pr), GUILLIN (M-Claude, Pr), BERNARD (J.) – Hématologie et transfusion – Paris – Masson – 2001 – 388 pages – collection ABREGES
7. LONGPRE (Bernard, Dr) – Les anémies – Paris – Masson – 1994 - 276 pages
8. THEML (Harald, Pr), BEGEMANN (Herbert), GUNZER (Katharina, Interne), CHEZE (Stéphane, Dr), LEPORRIER (Michel, Pr) – Atlas de poche d'hématologie : Diagnostic pratique morphologique et clinique – Paris – Flammarion – 2000 – 198 pages

## ARTICLES

9. AL-MOMEN A.K. & al - "Intravenous sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy" – European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 69 – 1996 – p121-124
10. ARFI J-S. – "VIIIèmes journées de l'institut de puériculture et de périnatalogie: anémie de la grossesse" – Journal de pédiatrie et de puériculture – 01 juin 2004 – volume 17 - n°4 – p181-221
11. BAYOUMEU F. SUBIRAN-BUISSET C., BAKA N-E., LEGAGNEUR H., MONNIER-BARBARINO P., LAXENAIRE M-C. – Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy : intravenous route versus oral route – American Journal Obstetric and Gynecology – 2002 – volume 186 – n°3 – p518-522
12. BLIN M. – "Nutrition: alimentation et comportement" – Professions santé infirmière – mars 2000 – n°14 – p15-33
13. BREYMANN C. & al – "Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy" – Am Journal Obstetric Gynecology – 2001 - volume 184 – n°4 – p662-667
14. BREYMANN C. & al – "Recombinant human erythropoietin and parenteral iron the treatment of pregnancy anemia: a pilot study" – J. Perinat. Med. – 1995 - n°23 – p89-98
15. CHAGON A. – "Le traitement martial" – Le concours médical – 17 janvier 2001 – volume 123, n°3 – p170-172
16. FAVIER M., HININGER-FAVIER I. – "Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes" – Gynécologie obstétrique fertilité – mars 2004 – volume 32, n°3 – p245-250

17. GAY C., BROCHE D-E., GRANGEASSE L. – "Anémies sévères du post partum immédiat. Pratiques cliniques et intérêt du fer par voie intraveineuse" – Gynécologie obstétrique fertilité – juillet 2004 – volume 32 – p613-619
18. LEPORRIER M., SEGUIN A. – "Anémie par carence martiale" – La revue du praticien – 31 janvier 2004 – volume 54, n°2 – p217-223
19. MARPEAU (L. ,Pr.) – "Comment éviter les transfusions dans le post-partum, intérêt d'une supplémentation martiale par voie intraveineuse" – « Lettre à la rédaction dans le journal de gynécologie et obstétrique » 1999 – n°28 – p77-78
20. MARPEAU (L.,Pr;) – "Supplémentation des femmes enceintes - Contraception Fertilité Sexualité - 1996 - volume 24, n°3 - p188-190
21. PEREWUSNYK G. & al – Parenteral iron therapy in obstetrics: 8years experience with iron-sucrose complex" – British Journal of Nutrition – 2002 – n°88 – p3-10
22. ROSTAN V. – "Collège national des SF: anémies du post-partum, facteurs prédisposants et prévention" - La revue Sage-femme – 01 septembre 2005 – volume 4, n°4 – p165-171
23. SACHET P. - Fer : conséquences d'une carence, d'un excès en fer, et intérêt d'une supplémentation systématique, Recommandations pour la pratique clinique - Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction - 1997 - volume 26, supplément n°3 - p60-66
24. SUBIRAN C. & al – "Traitement des anémies ferriprives de la grossesse par le fer intraveineux – SFAR – Palais des Congrès Paris – 1999 – p205
25. TEURNIER F. – "Pourquoi des anémies post-accouchements? Faut-il revoir nos pratiques?" – Les dossiers de l'obstétrique – 01 juillet 2000 – n°285 – p15-17
26. TROUSSARD X. – "Anémie par carence martiale" – La revue du praticien – 01 mai 1998 – volume 48, n°9 – p1025-1028

## MEMOIRES et THESE

27. CAVILLON Sophie – Retentissement fœtal de l'anémie maternelle au cours de la grossesse – Mémoire de l'école de Sages-Femmes de Rouen – 1989
28. HEMERY Héloïse - Intérêt et utilisation du Vénofer® dans les hémorragies du post-partum - Thèse pour la faculté de pharmacie de Rouen - 2007
29. MAUGER Géraldine – Les anémies fœtales : à propos de 57cas – Mémoire de l'école de Sages-Femmes de Rouen –2005

## RECOMMANDATIONS

30. AFSSAPS: Hématologie en pratique courante – 1998

## SITES INTERNET

31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr) - consulté en septembre 2007
32. CNGOF : [www.cngof.asso.fr](http://www.cngof.asso.fr) - consulté en décembre 2006
33. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org) - consulté en août 2007
34. Vidal : [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr) - consulté en 2007
35. Santé Gouv : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) - consulté en août 2007

## AUTRES

36. THERABEL, Lucien Pharma - Le fer intraveineux - métabolisme du fer : données actuelles et implications cliniques - 30 pages

## ANNEXES



## ANNEXE I

### Le protocole Vénofer®

#### VENOFER

##### 1) INDICATION

- Anémie < 5 mmol/l associée à une bonne tolérance clinique réfutant une transfusion de CG.
- Anémie comprise entre 5 à 6 mmol/l associée à une mauvaise tolérance clinique.

##### 2) TRAITEMENT

- En l'absence de contre indication (insuffisance hépatique essentiellement), faire :

➤ VENOFER (5 ml/amp) : 3 ampoules dans 250 ml de *sérum physiologique* sur une heure et 30 minutes.

Surveillance de la tension toutes les 10 à 15 minutes.

##### 48 heures après faire

➤ VENOFER (5 ml/amp) : 2 ampoules dans 250 ml de *sérum physiologique* sur une heure sans surveillance particulière de la tension si la 1<sup>ère</sup> cure s'est bien passée.

##### 3) PRECAUTIONS D'EMPLOI

- bien vérifier la qualité de la perfusion avant de commencer le traitement car vous risquez d'exposer la patiente à une marque sous cutanée type "tatouage" indélébile.

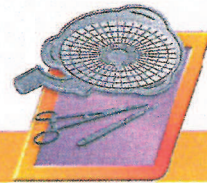
- Le relais peros d'un traitement martial doit être **débuté 15 jours après** la fin de la dernière perfusion.

Il est inutile de prescrire une NFS de contrôle.

## ANNEXE II

# Venofer®

complexe hydroxyde ferrique saccharose



### FAIRE FACE À L'ANÉMIE

## POSTOPÉRATOIRE IMMÉDIAT\*

### DOSE TOTALE POUR UN TRAITEMENT\*\*

POIDS	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	kg
Δ HÉMOGLOBINE (Hb cible - Hb patient)	<1/4	<1/2	<3/4	<1	<1 1/2	<1 1/2	<1 1/2	<1 1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	3/4	3/4	3/4	3/4	1	1	DOSE TOTALE EN AMPOULES* *arrondie au 1/4 d'ampoule inférieur
0,5	<1/4	<1/2	<3/4	<1	1/2	1/2	1/2	3/4	1	1	1 1/4	1 1/4	1 1/2	1 1/2	1 3/4	1 3/4	2	2	2 1/4	
1	<1/4	<1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/4	1 1/4	1 1/2	1 1/2	1 3/4	2	2 1/4	2 1/4	3	3 1/4	3 1/2	3 3/4	4	4 1/4	
1 1/2	<1/2	3/4	1	1 1/4	1 1/4	2	2 1/2	2 1/2	3	3 1/4	3 1/2	3 3/4	4	4 1/2	4 3/4	5	5 1/4	5 1/2	5 3/4	
2	<1/2	3/4	1 1/4	1 1/2	2	2 1/2	2 3/4	3 1/4	3 1/2	4	4 1/4	4 1/2	5	5 1/4	5 3/4	6 1/4	6 1/2	7	7 1/4	
2 1/2	1/2	1 1/2	2	2 1/2	3 1/4	3 3/4	4 1/4	4 1/2	5 1/4	5 1/2	6 1/4	6 1/2	7	7 1/2	8	8 1/2	9	9 1/4	10 1/4	
3	1/2	1 1/2	2 1/4	3	3 1/2	4	4 1/4	5 1/4	5 1/2	6 1/2	6 3/4	7 1/4	7 1/2	8 1/2	9	9 1/4	10	10 1/4	11 1/2	
3 1/2	1 1/4	1 3/4	2 3/4	3 1/4	4 1/4	5	5 1/4	6 1/4	6 1/2	7 1/4	7 3/4	8 1/2	9 1/4	9 1/2	10 1/4	11 1/2	12	12 1/4	13 1/2	

Quantité de fer totale à remplacer (mg), chaque fois que le taux d'hémoglobine est connu = poids corporel (kg) x 2,4 X (Hb cible - Hb patient) (g/100 ml)

\*\*La lecture du nombre total d'ampoules nécessaires se fait par croisement des informations "poids" et "Δ hémoglobine"

### RYTHME DES INJECTIONS : 1 À 3 FOIS/SEMAINE À 48 H D'INTERVALLE

Par injection

- ▶ jusqu'à 3 ampoules chez l'adulte
- ▶ 3 mg/kg chez l'enfant

### MODE D'ADMINISTRATION

1 dans 100 ml maximum de NaCl 0,9% en 30 minutes minimum\*\*\*

Jusqu'à 3 dans 300 ml maximum de NaCl 0,9% en 90 minutes minimum

- ▶ Voie I.V. stricte
- ▶ Ne mélanger à aucun autre médicament, produit ou solution dans la poche ou dans le circuit de la perfusion

\*\*\*Chez l'enfant, prélever le volume nécessaire de la solution ainsi obtenue.

\*En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.

**THERABEL**  
Lucien Pharma

Une dose-test (prélevée sur la totalité de la perfusion à administrer) doit être réalisée avant d'administrer le traitement par Vénofer®. Pour ce faire, avant d'administrer la totalité de la perfusion, les premiers 20 à 50 mg de fer doivent être perfusés en 15 minutes comme dose-test. Si aucun effet indésirable n'est observé dans les 15 minutes suivant la dose-test, le reste de la dose thérapeutique peut être perfusé à vitesse normale.

Afin d'éviter une administration péri-veineuse, il convient de s'assurer que l'aiguille est bien positionnée dans une veine de bon calibre, récemment ponctionnée, avant de commencer la perfusion.

Il faut étendre le bras après la perfusion.

La durée du traitement ne doit pas excéder le temps de restauration des réserves en fer.

### **Données pharmaceutiques**

Le Vénofer® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Il se conserve 5 ans à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

Après dilution dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 %, il se conserve normalement 24 heures. Le laboratoire recommande toutefois de ne pas dépasser 12 heures pour éviter toute contamination microbienne. Il ne doit être mélangé avec aucun autre solvant ou agent thérapeutique du fait des risques de précipitation ou d'interaction.

### **Conditions de délivrance et de prescription**

Le médicament Vénofer® est réservé à l'usage hospitalier, aux centres de dialyse, à la dialyse à domicile et aux centres de transfusion sanguine.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché / exploitant / fabricant**

Titulaire

VIFOR FRANC S.A.

123, rue Jules Guesde

92309 LEVALLOIS-PERRET Cedex – France

Exploitant

THERABEL LUCIEN PHARMA

123, rue Jules Guesde

92309 LEVALLOIS-PERRET Cedex – France

Fabricant

ALTANA PHARMA SA

Byk-Gulden Strasse 2

78467 Konstanz - Allemagne