



HAL
open science

Étude observationnelle de l'usage clinique du fer injectable au CHU de Bordeaux

Cécile Pageot

► **To cite this version:**

Cécile Pageot. Étude observationnelle de l'usage clinique du fer injectable au CHU de Bordeaux. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01078626

HAL Id: dumas-01078626

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01078626>

Submitted on 6 Nov 2014

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES



Année 2014
Thèse n° 32

Mémoire de Diplôme d'Etudes Supérieures tenant lieu de
Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 avril 2014 à Bordeaux par

Cécile PAGEOT

Née le 4 août 1986 à Bordeaux

**ETUDE OBSERVATIONNELLE DE L'USAGE CLINIQUE DU FER
INJECTABLE AU CHU DE BORDEAUX**

Directeur de thèse :

Dr Driss BERDAÏ

Praticien hospitalier, médecin des hôpitaux

Jury :

Mme le Pr Marie-Claude SAUX	Pharmacien PU-PH, CHU de Bordeaux	Président
M le Dr Driss BERDAÏ	Médecin PH, CHU de Bordeaux	Directeur
Mme le Dr Amélie DAVELUY	Pharmacien PH, CHU de Bordeaux	Juge
Mme le Dr Françoise HARAMBURU	Médecin PH, CHU de Bordeaux	Juge
Mme le Dr Blandine JUILLARD-CONDAT	Pharmacien MCU-PH, CHU de Toulouse	Juge
Mme le Dr Voa RATSIMBAZAFY	Pharmacien PH, CHU de Limoges	Juge

Remerciements

A Madame le Professeur Marie-Claude SAUX,

Professeure émérite des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux et de ma profonde reconnaissance pour toutes les années que vous avez consacrées et que vous consacrez encore à aider et aiguiller les étudiants en pharmacie de Bordeaux.

A Monsieur le Docteur Driss BERDAÏ,

Médecin Praticien Hospitalier

Merci Driss d'avoir accepté la direction de ma thèse, c'est un honneur pour moi. Je te remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, pour tes conseils avisés, ta disponibilité mais aussi ton optimiste contagieux et ta bonne humeur sans faille.

A Madame le Docteur Amélie DAVELUY,

Pharmacien Praticien Hospitalier

Parce qu'il est agréable de faire ce que l'on aime entourée de personnes intelligentes et intéressantes, je suis heureuse que tu aies accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci de m'avoir fait partager tes connaissances et ton expérience pendant ce stage en pharmacovigilance-addictovigilance.

A Madame le Docteur Françoise HARAMBURU,

Médecin Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'évaluer ce travail. Qu'il soit l'occasion de vous témoigner mon profond respect et ma sincère reconnaissance pour votre accueil au sein du Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux. Ce semestre a été pour moi très plaisant et très enrichissant.

A Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT,

Maître de conférence des universités, Pharmacien Praticien Hospitalier

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Voa RATSIMBAZAFY,

Pharmacien Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. C'est un plaisir et un honneur pour moi car je garde un très bon souvenir de vos enseignements et de mon début d'internat à vos côtés à Limoges.

Cette thèse est l'aboutissement de mes 4 années d'internat, elle est donc l'occasion pour moi de remercier et d'exprimer toute ma gratitude auprès des différents professionnels que j'ai pu côtoyer durant ces dernières années et qui ont participé à ma formation.

Un merci tout particulier à l'équipe de la PUI de Limoges, notamment Melle Javerliat et Voa, qui accueillent tant de « bébés internes » et qui leur donnent les bases pour construire un beau parcours et trouver leur voie.

Au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges et à son ancien directeur, le Pr Louis Merle. C'est ici que j'ai découvert cette discipline et que j'ai su vers où m'orienter. Un merci tout particulier au Dr Yves Nouaille qui, en plus de nous enseigner son savoir avec une patience infinie, s'intéresse et se soucie réellement de ses étudiants et de ce qu'ils deviennent. Merci.

Aux pharmaciens de la PUI de Pellegrin avec qui j'ai pu travailler (d'abord en tant qu'externe, puis en tant qu'interne), notamment M. Grellet, M. Gerbouin et M. Saubion.

Aux enseignants du Master 2 de Pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance de Bordeaux (notamment Mme Fourier-Réglat) ainsi qu'à Véro. J'ai beaucoup appris durant cette formation.

Aux filles du CRPV de Bordeaux (Ghada, Hélène G, Anne, Hélène T, Betty et bien sûr Amélie et Françoise), toujours de bon conseil, attentives et à l'écoute. Ca a été un plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Au Dr V. Marque et son équipe car je suis consciente qu'accueillir une interne de dernière année qui prépare sa thèse n'est pas forcément un cadeau ! J'ai rarement vu un chef aussi gentil et apprécié de son équipe.

Je tiens à remercier particulièrement toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à ce travail :

- Les chefs de service des 3 PUI du CHU de Bordeaux (Mme Breilh, M. Grellet et M. Pedeboscq).
- Les chefs de service et médecins des services où a été menée cette étude : Pr Ravaud, Dr Digue, Dr De Precigout, Dr Duneau, Pr Laharie, Pr Horovitz, Dr Conri et Pr Hocke.
- Les pharmaciens qui m'ont fourni des données précieuses : Dr Pribat et Dr Bonnin.
- Les équipes de la DSI et du SIM pour leur collaboration dans ce travail.
- Le Dr P. Noize pour sa relecture et ses critiques constructives.

A ma Mère, qui m'a donné l'envie d'apprendre et de réussir, qui a toujours cru en moi, qui m'a épaulée, soutenue et aidée tout au long de ces années d'études. Tu n'es malheureusement pas là pour en voir l'aboutissement, mais c'est grâce à toi que je suis ici aujourd'hui et c'est pourquoi je te dédie cette thèse. Tu as été une Maman extraordinaire, j'espère être, un jour, à ta hauteur.

A mon Père, qui m'a permis de faire ces études. J'espère que tu es fier de moi.

A mes Grands-parents, qui m'ont toujours soutenu. Je suis heureuse de pouvoir partager ce moment avec vous.

A mon grand Frère, qui m'a sans doute un peu inspirée à suivre des études de santé, en te souhaitant bon vent pour cette nouvelle vie de l'autre côté de la Terre.

A ma belle et grande Famille française et vietnamienne, je souhaite que le plaisir de se retrouver tous ensemble reste intact.

A Seb, qui a toujours cru en moi et m'a encouragée sans cesse. Merci d'être là pour moi. La vie nous attend...

A mes trois Amies, Toto, Line et Ju. Des personnes extraordinaires, sur qui l'on peut compter en cas de coup dur et avec qui j'aime partager des bons moments, depuis parfois vingt-cinq ans (déjà ?!) et pour longtemps encore j'espère. Ne changez rien.

A mes Ami(e)s de Dordogne, car c'est un plaisir de rentrer pour vous voir. Je suis contente que l'on ait maintenu ces liens et j'espère que cela durera.

A mes amis de la fac de Bordeaux, avec qui l'on a passé des soirées de folies pendant les années fac et avec qui l'on continue de partager de très bons moments.

A mes amis « la bande des Limougeauds », parce que cette année 2011 à l'internat de Limoges a sans doute été la meilleure de ma vie grâce à vous. En espérant que nous vivrons ensemble encore un paquet de beaux moments.

A mes anciens co-internes et amis internes de Bordeaux, pour tous les bons moments vécus au cours de ces 4 ans d'internat. Ce fut une expérience formidable.

Enfin, à tous ceux qui ne liront de cette thèse que les remerciements, et c'est déjà pas mal !

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	6
Liste des abréviations	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures et graphiques	12
Introduction	13
1. Généralités	14
1.1. Généralités concernant l’usage clinique des spécialités pharmaceutiques à base de fer	14
1.1.1. Historique	14
1.1.2. Rappels sur les aspects physiologiques du métabolisme du fer	15
1.1.3. Spécialités de fers actuellement sur le marché français	19
1.1.4. Classification des spécialités de fer	21
1.1.5. Indications	23
1.1.6. Posologies et modes d’administration	24
1.1.7. Modalités de prescription, délivrance et prise en charge des médicaments à base de fer	27
1.2. Epidémiologie et tableaux cliniques relatifs à une carence martiale	27
1.2.1. Carence martiale	27
1.2.2. Anémie ferriprive	28
1.2.3. Anémies inflammatoires et mixtes	31
1.3. Les différentes utilisations du fer en pratique clinique	32
1.3.1. Gynécologie, obstétrique	32
1.3.2. Oncologie	36
1.3.3. Néphrologie	38
1.3.4. Hépatogastroentérologie	39
1.3.5. Cardiologie	42
1.3.6. Réanimation	43

1.3.7. Autres	43
1.3.8. Population sans pathologie identifiée.....	44
2. L'étude de bon usage menée au CHU de Bordeaux.....	47
2.1. Introduction	47
2.1.1. Justification de l'étude.....	47
2.1.2. Fers disponibles au livret thérapeutique du CHU	48
2.1.3. Chiffres de consommation.....	49
2.2. Objectifs	52
2.2.1. Objectif principal.....	52
2.2.2. Objectifs secondaires.....	52
2.3. Méthode.....	53
2.3.1. Schéma général de l'étude.....	53
2.3.2. Sources de données	53
2.3.3. Plan d'échantillonnage	55
2.3.4. Critères d'évaluation de l'usage des fers IV	56
2.3.5. Déroulement de l'étude	58
2.3.6. Variables d'intérêt, données recueillies.....	59
2.3.7. Plan d'analyse statistique	61
2.4. Résultats	63
2.4.1. Services sélectionnés pour l'étude	63
2.4.2. Sélection des dossiers étudiés.....	64
2.4.3. Caractéristiques de la population générale.....	65
2.4.4. Données liées à la prescription	68
2.4.5. Données détaillées pour chaque service	69
2.5. Discussion	78
2.5.1. Avantages et limites de cette étude	78
2.5.2. Le nombre de sujets.....	79
2.5.3. Analyse statistique.....	79
2.5.4. Méthode d'évaluation du bon usage.....	80
2.5.5. Commentaires sur les résultats	80
2.5.6. Perspectives, ouvertures	83
2.6. Conclusion de l'étude	85

3. Perspectives d'évolution des pratiques	86
3.1. Contexte	86
3.1.1. Effets indésirables des fers administrés par voie IV	86
3.1.2. Pharmacovigilance	86
3.2. Evolution réglementaire	89
3.3. Impact en pratique clinique	91
3.3.1. Consommation des fers IV hors établissements de santé.....	91
3.3.2. Estimation du nombre de patients redirigés vers le CHU de Bordeaux pour administration de fer IV	91
3.3.3. Impact financier sur les PUI du CHU de Bordeaux	92
Conclusion	93
Bibliographie	95
Annexes	104

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASE	Agent stimulant l'Erythroïèse
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique (classification ATC)
AVK	Anti-Vitamine K
BNF	<i>British National Formulary</i>
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>
c à c	Cuillère à café
CAMEPP	Cellule d'Aide Méthodologique à l'Evaluation des Pratiques Professionnelles
CCMH	Contenu Corpusculaire Moyen en Hémoglobine
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CIM	Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes
CNHIM	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMEDIMS	Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
COPSIT	Commission des Produits de Santé et des Innovations Thérapeutiques
CRAM	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
CRP	Protéine C Réactive
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament
CSP	Code de la Santé Publique
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
DIM	Direction du Système d'Information
dL	Décilitres
DP	Diagnostic Principal
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPO	Erythropoïétine
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
FCM	Fer carboxymaltose
g	Grammes
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HDJ	Hôpital De Jour
HGE	Hépto-Gastroentérologie

HHT	<i>Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia</i>
Ht	Hématocrite
IC	Insuffisance Cardiaque
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle, exprimé en kg/m ²
INCa	Institut National du Cancer
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IV	Intraveineuse
JORF	Journal Officiel de la République Française
KGIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
L	Litres
µg	Microgrammes
mg	Milligrammes
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
min	Minutes
mL	Millilitres
NaCl	Chlorure de Sodium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion de Risque
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
RCH	Rectocolite Hémorragique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RsTf	Récepteurs solubles de la Transferrine
SA	Semaines d'aménorrhée
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SFC	Société Française de Cardiologie
SIM	Service d'Information médicale
SMR	Service Médical Rendu
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
TTC	Toutes Taxes Comprises
UF	Unité Fonctionnelle
VGM	Volume globulaire moyen
VO	Voie Orale

Liste des tableaux

Tableau 1 : Equivalence en fer élément des différents sels de fer	20
Tableau 2 : Détermination de la dose (mg) de FERINJECT® nécessaire	26
Tableau 3 : Schéma de dilution de FERINJECT® pour perfusion IV	26
Tableau 4 : Variation des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprives, inflammatoires et mixtes	31
Tableau 5 : Possibilités thérapeutiques en cas d'anémie par carence martiale au cours de la grossesse et du <i>post partum</i> en fonction des situations cliniques, des taux d'hémoglobine (g/dL), de ferritine sérique et de la CRP.	35
Tableau 6 : Consommation globale, toutes spécialités de fer confondues, au CHU de Bordeaux en 2011, 2012 et 2013 (en nombre d'unités)	49
Tableau 7 : Caractéristiques de la population générale	66
Tableau 8 : Motif d'hospitalisation, antécédents et signes cliniques d'anémie	67
Tableau 9 : Caractéristiques du traitement par fer	68
Tableau 10 : Respect des modalités d'administration	69
Tableau 11 : Caractéristiques de la population du service de dialyse	70
Tableau 12 : Evaluation de l'indication de prescription en service de dialyse	70
Tableau 13 : Caractéristiques de la population du service d'hépatogastroentérologie	71
Tableau 14 : Evaluation de l'indication de prescription en service d'hépatogastroentérologie	72
Tableau 15 : Caractéristiques de la population du service d'oncologie	73
Tableau 16 : Evaluation de l'indication de prescription en service d'oncologie	74
Tableau 17 : Caractéristiques de la population du service de gynécologie	75
Tableau 18 : Evaluation de l'indication de prescription en service de gynécologie	75
Tableau 19 : Evaluation globale de l'indication de prescription	76
Tableau 20 : Mots-clés recherchés (chaînes de caractères) dans les courriers des médecins de l'HDJ d'oncologie et résultats obtenus	84

Liste des figures et graphiques

Figure 1 : Constitution de l'hémoglobine	16
Figure 2 : Le cycle du fer	17
Figure 3 : Les différents fers IV disponibles au CHU de Bordeaux depuis janvier 2011.....	48
Graphique 1 : Evolution de la consommation des formes orales de fer au CHU de Bordeaux sur les 3 dernières années (en nombre d'unités).....	49
Graphique 2 : Evolution de la consommation de fers sucroses au CHU de Bordeaux (VENOFER® + FER ACTAVIS® + FER SANDOZ®) (en nombre d'unités).....	50
Graphique 3 : Evolution de la consommation de FERINJECT® au CHU de Bordeaux.....	51
Figure 4 : Arborescence suivie pour juger de la bonne indication des fers IV.....	56
Figure 5 : Système de sélection des services retenus pour l'étude.....	63

Introduction

Même si le fer est connu et utilisé depuis des centaines d'années en médecine, les fers administrés par voie intraveineuse (IV) sont une thérapeutique relativement récente. En effet, la première spécialité est apparue il y a une dizaine d'années sur le marché français. Le développement ces dernières années de nouvelles formes galéniques de fer résulte d'un réel besoin clinique. L'administration par voie intraveineuse a l'avantage de permettre une supplémentation chez les patients chez qui la voie orale est impossible. De plus, la voie IV entraîne une recharge rapide des réserves en fer, tout en évitant les inconvénients de la voie orale, souvent mal supportée au niveau digestif par les patients.

Les fers injectables sont donc de plus en plus utilisés, dans des spécialités médicales très variées. Les différentes formes galéniques ont des modalités d'administration, des posologies et des coûts différents. De plus, il n'existe que très peu de recommandations nationales ou internationales quant aux modalités d'utilisation du fer injectable dans les différentes disciplines médicales.

Parallèlement, les études permettant d'évaluer l'usage des médicaments sont de plus en plus menées (notamment pour les médicaments récents, coûteux, à marge thérapeutique étroite ou à risque d'émergences de résistances). Et cela aussi bien dans les grosses structures hospitalières que dans les petites, ou encore à des échelles bien plus grandes (niveau régional ou national) grâce à l'utilisation de bases de données. Cet essor est dû à une exigence de l'amélioration de la qualité des soins, afin d'optimiser la prise en charge des patients.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de mener une étude de terrain afin d'évaluer l'usage des fers IV au CHU de Bordeaux. Nous verrons dans ce travail comment a été préparée et menée l'étude, ses résultats et les conclusions que l'on a pu en tirer. Enfin, dans une dernière partie, nous aborderons l'actualité récente des fers injectables.

1. Généralités

1.1. Généralités concernant l'usage clinique des spécialités pharmaceutiques à base de fer

1.1.1. Historique

L'importance du rôle du fer sur la santé de l'Homme a été perçue dès le début de notre monde civilisé. Il y a plus de 3000 ans, on rapporte que Mélampus guérissait le fils du roi d'Argos en lui faisant boire une potion dans laquelle avait été plongée l'épée rituelle du sacrifice afin qu'elle y dépose sa rouille, réalisant ainsi la première préparation thérapeutique à base de fer de l'histoire de l'humanité.

Il est rapporté que les grecs et les romains avaient l'habitude de faire boire à leurs soldats l'eau ayant servi à rafraichir leur armure, afin qu'ils y puisent force et vigueur avant de se jeter dans la bataille. L'adjectif « martial », définissant ce qui se rapporte au fer, vient de Mars, le dieu de la force et de la guerre [1].

Au Moyen-Age, le fer était considéré comme un produit de base pour préparer la panacée universelle censée prévenir tous les maux de la terre.

Au XVI^{ème} siècle, la chlorose (du grec *chlôros*, de couleur jaune verdâtre), aussi appelée *morbis virgineus* (la maladie des vierges) ou « les pâles couleurs » [2], désignait une forme d'anémie ferriprive qui doit son nom au teint verdâtre que les patients avaient. Cette maladie était considérée comme liée à des troubles sexuels (à cause de l'aménorrhée chez certaines patientes) ou nerveux (hystérie). Les traitements de l'époque se composaient de purgatifs, de vomitifs, de cautères aux jambes ou encore de saignées.

Mais il a fallu attendre le milieu du XVII^{ème} siècle pour que le fer, sous forme de limaille de fer, « d'eau martiale » ou de « tablette martiale » [3], devienne le traitement spécifique d'une affection largement répandue reconnue par des signes cliniques tels que

pâleur, langueur, asthénie... et tour à tour appelée « cachexie », « chlorose », puis enfin « anémie » (terme apparaissant en 1843 pour la première fois) [4].

Ce n'est qu'en 1713 que Louis Lemery et Etienne-François Geoffroy découvrent que le fer est un constituant du sang. En 1893, Ralf Stockmann, affirme que la chlorose peut s'expliquer par une déficience en fer liée à la perte du sang menstruel et une alimentation insuffisamment riche en fer. Mais cette idée n'est pas suivie par la communauté scientifique.

C'est finalement en 1936, dans le Journal of the American Medical Association, qu'il est finalement prouvé par les travaux d'Arthur Patek et Clark Heath que la chlorose est bien due à une carence en fer entraînant une anémie hypochrome ferriprive [5].

La première spécialité de fer injectable (FER LUCIEN®, voie IM) a été commercialisée en 1975 [6]. Depuis, d'autres spécialités ont existé : JECTOFER® (voie IM), MALTOFER® (1991, voie IM).

Depuis quelques années, les progrès dans les domaines de l'hématologie, de la biochimie et de la nutrition ont permis d'affiner les connaissances sur le métabolisme du fer dans l'organisme, notamment sur ses multiples rôles dans de nombreuses fonctions métaboliques. D'autre part, sont apparus au cours des dernières décennies, de nouveaux indicateurs plus spécifiques et plus sensibles, permettant de dépister la carence en fer à un stade particulièrement précoce, avant tout retentissement sur l'hématopoïèse.

1.1.2. Rappels sur les aspects physiologiques du métabolisme du fer

Le fer est indispensable à de nombreux processus physiologiques de l'organisme [7] :

- utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale,
- constituant de plusieurs cytochromes, de la myoglobine,
- cofacteur enzymatique (catalase, peroxydase),
- synthèse d'ADN et transcription de certains ARNm.

Le corps humain contient 4 à 5 g de fer, existant sous 2 formes : le fer hémique (associé à l'hème, 70%) et le fer non hémique (formes de transport et de réserve du fer).

Une des fonctions principales du fer est l'érythropoïèse : le fer entre de la constitution de l'hème. Quatre molécules d'hème sont associées à la globine (constituée de 2 chaînes α et de 2 chaînes β) pour former l'hémoglobine (Figure 1).

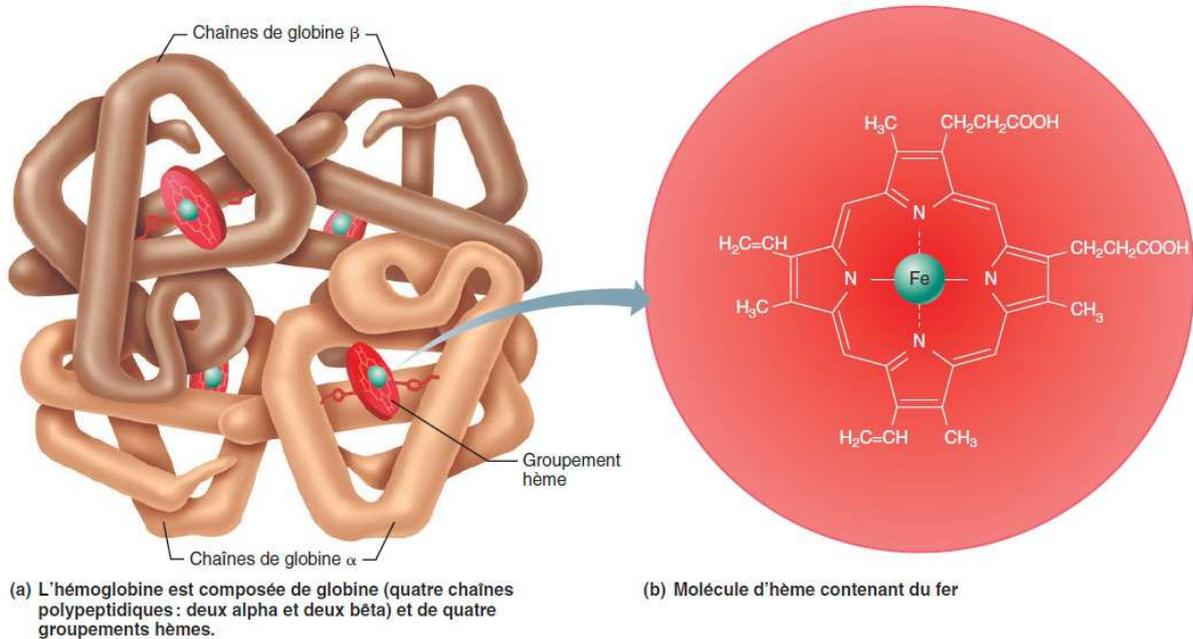


Figure 1 : Constitution de l'hémoglobine¹

Le fer a donc un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène dans le sang puisque chaque hème est capable de fixer une molécule d'oxygène. L'hémoglobine contient à elle seule 80% du fer de l'organisme (3 à 4 g chez l'adulte). Sa production nécessite environ 20 fois plus de fer que ce qui est apporté par l'alimentation (chocolat, fruits secs, lentilles... et contrairement à la croyance populaire, les épinards ne sont pas particulièrement riches en fer). Le fer est donc recyclé par les macrophages, à partir des globules rouges sénescents, et transféré vers les précurseurs érythrocytaires médullaires.

Le cycle du fer est illustré par la figure 2 ci-dessous.

L'absorption digestive vise à compenser les pertes physiologiques de 1 à 2 mg/j (selles, desquamation, menstruations chez les femmes réglées) et les pertes excessives dues à des saignements. Cette absorption, sous forme de fer ferreux Fe^{2+} , est limitée et très régulée

¹ Source : Site internet svtcolin.blogspot.com

en fonction des besoins. Elle se fait au niveau du duodénum, par un mécanisme actif au pôle apical des entérocytes. Le passage intestinal du fer est d'environ 10% chez l'homme, 20% chez la femme, et jusqu'à 50% chez la femme enceinte [8]. Le fer est ensuite exporté vers le sang par l'intermédiaire de la ferroportine.

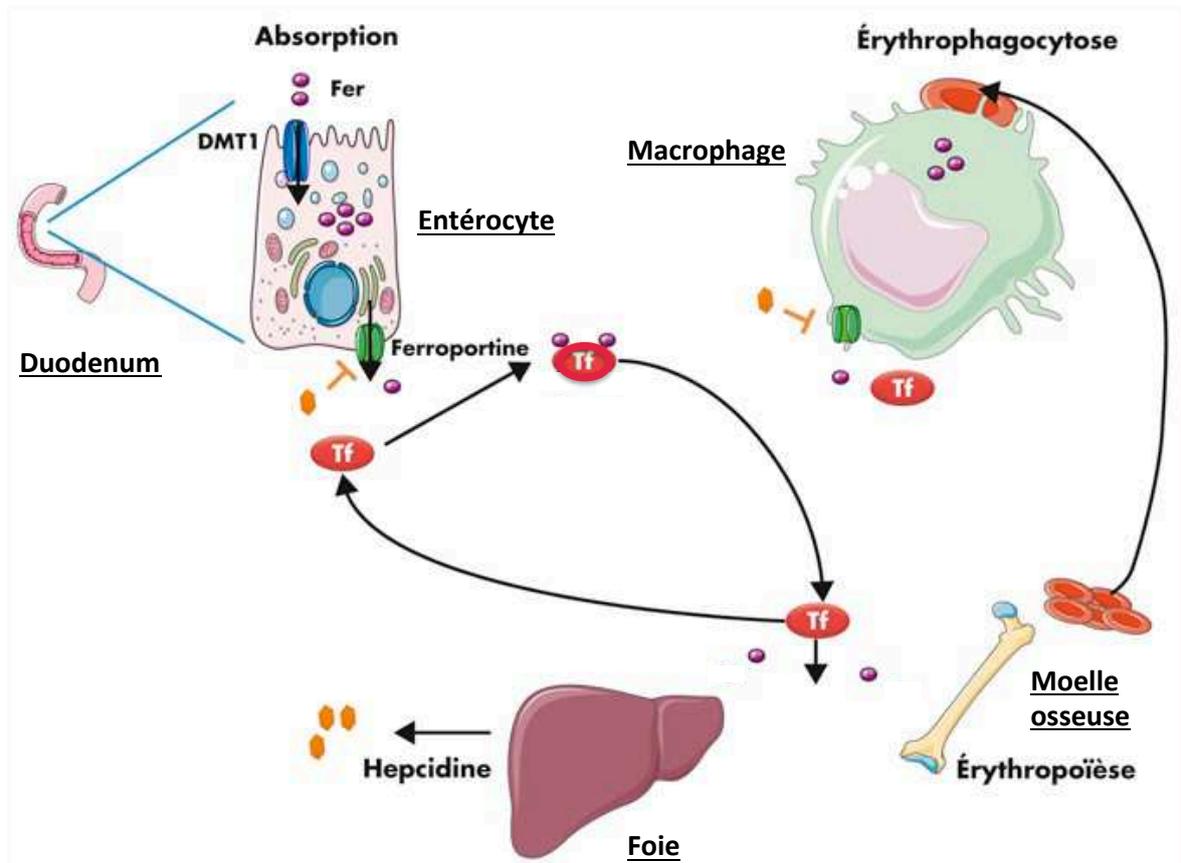


Figure 2 : Le cycle du fer²

Dans la circulation sanguine, le fer est lié à une protéine de transport : la transferrine (ou sidérophiline) qui va le distribuer aux cellules. La transferrine peut fixer un ou 2 atomes de fer. La synthèse de ce transporteur dépend de l'état des réserves, elle augmente en cas de faibles réserves. En situation d'homéostasie martiale, 20 à 45% des sites de fixation de la transferrine sont occupés par du fer : on parle de coefficient de saturation de la transferrine (CST).

² Schéma modifié issu de : Paubelle A., Herbaux C. Le fer en hématologie. *Hématologie*. 2013.19(3)234-40.

La transferrine distribue ensuite le fer aux cellules (en majorité les érythroblastes de la moelle osseuse) par l'intermédiaire d'un récepteur de la transferrine, qui se lie préférentiellement à la transferrine saturée par 2 atomes de fer, et internalise le fer lié à la transferrine. Le nombre de ces récepteurs membranaires de la transferrine varie en fonction des stocks intracellulaires de fer : il est diminué en cas de surcharge et augmenté en cas de carence. Il existe une forme soluble de ces récepteurs (RsTf) issus de la partie extracellulaire et soluble du récepteur membranaire.

Au niveau cellulaire, le fer non utilisé dans l'un des processus physiologiques est stocké sous forme liée à la ferritine. Le fer stocké représente 0,8 à 1 gramme chez l'homme adulte et 0,4 à 0,5 gramme chez la femme adulte [9]. Ce stock évolue en fonction des besoins de l'organisme (il est diminué en situation de grossesse ou de croissance). Les sites de stockage principaux sont le foie et le système réticulo-endothélial (macrophages) puisque les globules rouges vieillissants y sont phagocytés, le fer étant recyclé et fixé à la ferritine dans ces tissus.

Le métabolisme du fer est régulé par une hormone synthétisée par le foie : l'hepcidine. Ce peptide dégrade la ferroportine et bloque ainsi la sortie de fer des entérocytes ou des macrophages, inhibant ainsi l'absorption du fer. Lors d'une carence en fer, les taux d'hepcidine s'abaissent rapidement.

L'érythropoïèse aboutit à la formation des réticulocytes (précurseur que l'on retrouve dans la circulation sanguine), qui vont ensuite se transformer en globules rouges matures. Les synthèses de l'hémoglobine et de l'ADN nécessaire à la fabrication des hématies sont liées : s'il y a un ralentissement de la synthèse de l'hémoglobine (par manque de fer par exemple), et que la concentration optimale en hémoglobine dans les globules rouges n'est pas atteinte, il y a une division cellulaire supplémentaire. C'est pourquoi les globules rouges sont de plus petite taille que la normale (diminution du VGM), on parle alors de microcytose. De plus, le volume occupé par l'ensemble des globules rouges par rapport au volume total de sang définit l'hématocrite (Ht). La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) est le rapport de l'hémoglobine sur l'hématocrite (Hb/Ht). En cas de carence martiale, l'hémoglobine diminue donc la CCMH diminue, c'est l'hypochromie.

Les molécules impliquées dans le métabolisme du fer pouvant être dosées sont :

- le fer sérique
- la transferrine

- la ferritine
- les récepteurs solubles de la transferrine (RsTf)

1.1.3. Spécialités de fers actuellement sur le marché français

1.1.3.1. Administration par voie orale

Le traitement substitutif consiste à apporter des sels ferreux, mieux absorbés que les sels ferriques. La prescription de fers administrés par voie orale est largement répandue. Il existe donc un grand nombre de spécialités disponibles sur le marché français :

- **ASCOFER®**, ascorbate ferreux, gélules de 245 mg soit 33 mg de fer ferreux (Laboratoire TRADIPHAR).
- **FER AP-HP®**, sulfate ferreux, gélules de 2,5 mg soit 0,5 mg de fer métal (Préparation de l'AP-HP).
- **FERROSTRANE®**, sirop de ferédétate de sodium, 237,5 mg par c à c (5 mL) soit 34 mg de fer (Laboratoire TEOFARMA SRL).
- **FUMAFER®**, fumarate ferreux. Poudre : 100 mg par cuiller doseuse rase soit 33 mg de fer. Comprimés : 200 mg de fumarate ferreux soit 66 mg de fer (Laboratoire SANOFI).
- **TARDYFERON®**, sulfate ferreux, comprimés de 256,3 mg soit 80 mg de fer (Laboratoire PIERRE FABRE).

Le fer en association (hormis les associations multiples vitaminées pouvant contenir du fer) :

- **FERO-GRAD VITAMINE C 500®**, comprimés de sulfate ferreux 325 mg (soit 105 mg de fer) et d'acide ascorbique 500 mg (Laboratoire TEOFARMA).
- **INOFER®**, comprimés de 100 mg de succinate ferreux (soit 32,5 mg de fer) et 100 mg d'acide succinique (Laboratoire LISAPHARM).
- **TARDYFERON B9®**, comprimés de 154,5 mg de sulfate ferreux (soit 50 mg de fer) et 0,35 mg d'acide folique (Laboratoire PIERRE FABRE).
- **TIMOFEROL®**, gélules de 172,7 mg de sulfate ferreux (soit 50 mg de fer) et de 30 mg d'acide ascorbique (Laboratoire ELERTE).

- **TOT'HEMA®**, solution buvable (ampoules de 10 mL) contenant 399,7 mg de gluconate ferreux (soit 50 mg de fer), 1,33 mg de manganèse et 0,7 mg de cuivre (Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL).

Les différents sels de fer ne contiennent pas la même dose de fer élémentaire. Le tableau ci-dessous donne les équivalences [10]:

Tableau 1 : Equivalence en fer élément des différents sels de fer

Sel de fer	Dose (mg)	Equivalent en fer élémentaire (mg)
Fumarate ferreux	200	65
Gluconate ferreux	300	35
Sulfate ferreux	200	65
Ferédétate de sodium	200	30

1.1.3.2. Administration parentérale

Actuellement, il existe différents types de fers injectables (hormis les préparations d'oligo-éléments pouvant contenir du fer), ils sont tous administrés par voie IV ou directement dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse :

- Complexe d'hydroxyde ferrique et de saccharose (aussi appelé fer sucrose, fer saccharose) :

- **VENOFER®** (laboratoire VIFOR), 20 mg/mL, flacons de 100 mg (5 mL)

Et ses génériques :

- **FER ACTAVIS®** (Laboratoire PHARMAKI GENERICS), 20 mg/mL, flacons de 100 mg (5 mL)
- **FER MYLAN®** (Laboratoire MYLAN), 20 mg/mL, flacons de 100 mg (5 mL)
- **FER SANDOZ®** (Laboratoire SANDOZ), 20 mg/mL, flacons de 100 mg (5 mL)
- **FER IBD3 PHARMA CONSULTING®** (Laboratoire IBD3 PHARMA CONSULTING), 20 mg/mL, flacons de 100 mg (5 mL). (Non commercialisé en France).

- Complexe d'hydroxyde ferrique et de dextrans :
 - **FERRISAT®** (Laboratoire H.A.C. PHARMA), 50 mg/mL, flacons de 100 mg (2 mL) ou 500 mg (10 mL).
Spécialité radiée depuis juillet 2012 de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités [11], elle ne sera donc plus commercialisée (car était seulement présente en milieu hospitalier).

- Carboxymaltose ferrique (FCM):
 - **FERINJECT®** (Laboratoire VIFOR), 50 mg/mL, flacons de 100 mg (2 mL) ou de 500 mg (10 mL).

- Ferumoxytol :
 - **RIENSO®** (Laboratoire TAKEDA), 30 mg/mL, flacons de 510 mg (17 mL)
Ce fer n'est actuellement pas commercialisé en France mais a obtenu en mai 2013 une AMM européenne pour la prise en charge de l'anémie ferriprive chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique [12].

- Fer(III) isomaltoside 1000 [13]:
 - **MONOFER®** (Laboratoire PHARMACOSMO), 100 mg/mL, flacons de 100, 200, 500 ou 1000 mg (non commercialisé en France).

1.1.4. Classification des spécialités de fer

Les fers *per os* et IV sont classés comme tels :

- Classification ATC :

Voie orale (pour les spécialités citées précédemment) :

B = Sang et organes hématopoïétiques

B03 = Préparations antianémiques

B03A = Préparations martiales

B03AA = Fer bivalent, préparations orales

B03AA02 = Fumarate ferreux (ex : FUMAFER®)

B03AA07 = Sulfate ferreux (ex : TARDYFERON®)

B03AA06 = Succinate ferreux (ex : INOFER®)

B03AA10 = Ascorbate ferreux (ASCOFER®)

B03AB = fer trivalent, préparations orales

B03AB03 = Edétate de fer sodique (ex : FERROSTRANE®)

B03AD = fer en association avec l'acide folique

B03AD03 = sulfate ferreux (ex : TARDYFERON B9®)

B03AE = Fer dans d'autres associations

B03AE03 = Fer et polyvitamines (ex : TIMOFEROL®)

B03AE10 = Associations diverses à base de fer (ex : TOT'HEMA®)

Voie parentérale :

B = Sang et organes hématopoïétiques

B03 = Préparations antianémiques

B03A = Préparations martiales

B03AC = Fer, préparations parentérales

- Classification pharmacothérapeutique :

Métabolisme – Diabète – Nutrition

Eléments minéraux

Fer

- Classification thérapeutique :

Cancérologie et hématologie

Anti-anémiques

Fer

1.1.5. Indications

○ Fers administrés par voie orale

Toutes les spécialités de fers administrées par voie orale citées précédemment sont destinées au traitement curatif et/ou préventif de l'anémie par carence martiale dans différentes populations (adulte, femme enceinte, enfant, nourrisson).

Le fer par voie orale est inefficace dans le traitement des anémies inflammatoires ou mixtes, du fait de la surproduction d'hepcidine lors de la réaction inflammatoire, qui bloque son absorption intestinale.

La forme injectable permet de palier la mauvaise biodisponibilité orale du fer et constitue ainsi le mode d'administration privilégié du fer dans le traitement des anémies sévères [8]. En ce qui concerne les fers injectables, nous allons voir plus en détail leurs différentes indications. Celles-ci sont extraites des RCP des médicaments [14].

○ VENOFER®, FER ACTAVIS®, FER MYLAN®, FER SANDOZ® :

Ces différentes spécialités pharmaceutiques sont indiquées :

- En 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 préopératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine (EPO), à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11g/100mL) et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150µg/L ;
- En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale ;
- En traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 mL) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin (MICI) lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

○ **FERRISAT® :**

FERRISAT® est indiqué dans le traitement de la carence martiale dans les situations suivantes :

- Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral ;
- Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer.

Le diagnostic de la carence martiale doit être fondé sur des examens biologiques appropriés (par exemple : ferritinémie, fer plasmatique, saturation de la transferrine, pourcentage d'érythrocytes hypochromes).

○ **FERINJECT® :**

FERINJECT® est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées. Le diagnostic de la carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

1.1.6. Posologies et modes d'administration

1.1.6.1. Formes orales

Les posologies diffèrent selon les spécialités. Elles varient comme suit :

En traitement curatif :

- adultes et enfants > 30 kg : de 65 à 200 mg de fer par jour
- enfants de 20 à 30 kg : 1,5 à 10 mg de fer/kg/j

En traitement préventif :

- femme enceinte 32 à 65 mg de fer par jour pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse
- nourrisson : 6 à 10 mg de fer métal/kg/j.

La durée du traitement doit être suffisante (3 à 6 mois) pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer (chez l'adulte, environ 1000 mg). L'horaire et la répartition des prises sont à adapter en fonction de la tolérance digestive. Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes.

1.1.6.2. Formes intraveineuses

○ VENOFER®, FER ACTAVIS®, FER MYLAN®, FER SANDOZ® :

La posologie par injection ne doit pas dépasser 300 mg chez l'adulte. La dose de fer IV, déterminée en fonction du taux d'Hb et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total, peut être calculée selon la formule de Ganzoni³.

Ces solutions injectables de fer IV doivent être administrées en perfusion IV stricte, en perfusion lente ou directement dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse. Elles ne doivent être utilisées qu'après une dilution réalisée immédiatement avant la perfusion, exclusivement dans une solution isotonique stérile de chlorure de sodium (NaCl), à raison de 5 mL (correspondant à 100 mg de fer) dilué dans un maximum de 100 mL de solution pour perfusion de NaCl à 0,9%, jusqu'à 15 mL (300 mg de fer) dilués dans un maximum de 300 mL de solution pour perfusion de NaCl à 0,9%.

La solution obtenue sera administrée en perfusion lente avec un débit de 3,5 mL/min, sans dépasser 300 mg de fer par perfusion (administrée en au moins 90 minutes).

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

Ces solutions de fer peuvent être administrées en milieu de séance d'hémodialyse directement dans le pôle veineux du circuit sanguin extracorporel dans les mêmes conditions que pour une perfusion.

○ FERINJECT® :

La dose cumulée de FERINJECT® nécessaire pour restaurer les réserves en fer est déterminée à partir du poids corporel et du taux d'Hb du patient, elle ne doit pas être dépassée (Tableau 2). La dose maximale tolérée est d'une injection de 1000 mg de fer par jour, tout en n'administrant pas plus d'une fois par semaine 1000 mg de fer.

³ Formule de Ganzoni :

Déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible* – Hb actuelle) (g/dL) x 2,4 + réserves de fer (mg).** Avec :

* < 35 kg de poids corporel : Hb cible = 13 g/dL et réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel

≥ 35 kg de poids corporel : Hb cible = 14 g/dL et réserves de fer = 500 mg

** facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 1000 x 10 (contenu de l'Hb en fer = 0,34% ; volume sanguin = 7% du poids corporel ; facteur 1000 = conversion de g en mg ; facteur 10 = conversion de L en dL)

Tableau 2 : Détermination de la dose (mg) de FERINJECT® nécessaire

Hb (g/dL)	Poids du patient > 35 kg et < 70 kg	Poids du patient ≥ 70 kg
< 10	1500	2000
≥ 10	1000	1500

Remarque :

Chez les patients < 35 kg, il convient de ne pas dépasser une dose cumulée de fer de 500 mg.

Pour les patients en surpoids, il convient de considérer un rapport du poids corporel normal sur le volume sanguin lors de la détermination du besoin en fer.

Pour les patients avec un taux d'Hb ≥ 14 g/dL, une dose initiale de 500 mg de fer peut être administrée et les paramètres biologiques appropriés du statut martial devront être contrôlés avant l'administration de la dose suivante.

Injection IV : FERINJECT® peut être administré par voie IV non dilué, à une dose allant jusqu'à 1000 mg de fer (sans dépasser 15 mg/kg de poids corporel). Pour les doses de 200 mg à 500 mg, FERINJECT® doit être administré à un débit de 100 mg/min. Pour les doses ≥ 500 mg et jusqu'à 1000 mg, FERINJECT® doit être administré en 15 min. Non dilué, FERINJECT® peut être injecté directement dans la ligne veineuse du dialyseur pendant une séance d'hémodialyse.

Perfusion IV : FERINJECT® peut être administré en perfusion IV à une dose unique maximale pouvant atteindre 1000 mg de fer (sans dépasser 20 mg/kg de poids corporel). Le tableau 3 indique les volumes de dilution nécessaires en cas d'utilisation du FERINJECT® en perfusion.

Tableau 3 : Schéma de dilution de FERINJECT® pour perfusion IV

Volume de FERINJECT® (mL)	Fer (mg)	Quantité maximale de NaCl 0,9% (mL)	Durée minimale d'administration (min)
2 - 4	100 - 200	50	-
≥ 4 - 10	≥ 200 - 500	100	6
≥ 10 - 20	≥ 500 - 1000	250	15

Remarque : Pour des raisons de stabilité, les dilutions à des concentrations inférieures à 2 mg/mL ne sont pas autorisées.

Cette spécialité a donc l'avantage de pouvoir être administrée sans dilution préalable, permettant une administration rapide de doses importantes de fer (jusqu'à 1000 mg en 15 min). Cela est un avantage par rapport aux fers sucrose dont la posologie maximale est de 300 mg/j à administrer en 90 min minimum. De plus, le calcul de la dose nécessaire de

FERINJECT® est plus simple par rapport à la formule de Ganzoni (qui n'est pas utilisée en pratique).

1.1.7. Modalités de prescription, délivrance et prise en charge des médicaments à base de fer

1.1.7.1. Fers administrés par voie orale

Les fers administrés par voie orale ne sont pas listés sauf le FERROSTRANE® qui est sur liste II.

Ils sont tous remboursés à 65% par la sécurité sociale (sauf TOT'HEMA®, non remboursé).

1.1.7.2. Fers injectables

Ces médicaments font partie de la liste I, sont soumis à prescription hospitalière et sont désormais réservés à l'usage hospitalier (Article R5143-5-2 du CSP).

Ils sont remboursés à 65% par la sécurité sociale (100% en cas d'ALD exonérante du type ALD 30 par exemple).

Toutes les spécialités étaient rétrocédables jusqu'au 31 janvier 2014 (sauf le FERINJECT® retiré de la liste des médicaments rétrocédables depuis juin 2011 car disponible en pharmacie d'officine entre juin 2011 et janvier 2014).

1.2. Epidémiologie et tableaux cliniques relatifs à une carence martiale

1.2.1. Carence martiale

Le déficit martial est le déficit nutritionnel le plus répandu au niveau mondial et atteindrait un milliard d'individus [15]. La prévalence de la carence en fer dépend de l'âge (risque pour les enfants prématurés, période de croissance...), du sexe (prédominance féminine), d'états physiologiques (grossesse, allaitement, menstruations), de l'environnement (apports alimentaires), et du statut socio-économique (carence plus fréquente en cas de niveau

socio-économique bas). Environ 22% des femmes en âge de procréer et 6 à 30% des femmes enceintes auraient une carence martiale.

Les étiologies les plus fréquentes de la carence martiale en France sont :

- Les saignements chroniques (plus de 90% des situations de carence)
 - o saignements digestifs (à envisager en premier lieu chez l'homme) : ulcères, varices oesophagiennes, gastrites hémorragiques, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), hémorroïdes, cancers...
 - o saignements gynécologiques : ménométrorragies, stérilets, fibromes, cancers...
 - o hématuries macroscopiques
 - o dons du sang répétés, prises de sang itératives

- Les défauts d'apport : chez le nourrisson (le régime lacté est pauvre en fer), chez les femmes après grossesses répétées et rapprochées, chez les personnes âgées sous-alimentées ou les populations dénutries. Les hyposidérémies carentielles sont un fléau dans les pays en voie de développement où le fer est apporté en quantité insuffisante par l'alimentation à base de féculents et pauvre en protéines animales.

- Les défauts d'absorption : gastrectomies, traitements anti-acides et topiques gastro-intestinaux (type IPP ou GAVISCON®), maladie cœliaque, MICI, grands buveurs de thé...

La carence en fer, outre l'anémie, pourrait être associée à une baisse des performances intellectuelles, et de la productivité, une fatigabilité à l'effort (performance physiques identiques mais temps de récupération allongé), une altération des fonctions immunitaires avec augmentation de la susceptibilité aux infections.

1.2.2. Anémie ferriprive

L'anémie ferriprive, aussi appelée anémie par carence martiale ou anémie sidéropénique, ne constitue qu'un stade très avancé de la carence en fer. C'est en fait la « partie visible de l'iceberg » [1].

L'anémie est définie par l'OMS comme un taux d'Hb inférieur à 13 g/dL chez l'homme et à 12 g/dL chez la femme (11 g/dL chez la femme enceinte). Selon un rapport de l'OMS [16], 8,3% de la population française aurait un taux d'Hb < 11 g/dL. Toujours selon l'OMS, les anémies par carence martiale touchent 25% de la population mondiale. La carence en fer est la première cause des anémies rencontrées chez l'adulte. En France, 4,4% des personnes de 35 à 50 ans sont atteintes d'anémie ferriprive.

Les symptômes cliniques de l'anémie par carence martiale sont ceux de l'anémie : asthénie, tachycardie, pâleur, polypnée, vertiges, lipothymie, syncope associés à des altérations plus spécifiques comme des troubles des phanères (peau sèche et rugueuse, alopecie diffuse et modérée, koïlonichie (ongles fendillés, fragiles, concaves), une glossite (langue rouge décapillée, sensible), parfois une dysphagie.

Les signes biologiques sont : anémie microcytaire hypochrome, arégénérative, souvent associée à une discrète thrombocytose. On observe une hyposidérémie importante avec augmentation de la transferrine et ferritine diminuée (Tableau 4).

L'anémie est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité, et à une réduction de la qualité de vie [17].

Autres causes d'anémie ferriprive :

Une cause d'anémie ferriprive, certes rare dans les pays industrialisés mais qui se rencontre encore parfois chez des populations migrantes non caucasiennes, est l'activité de pica (ingestion compulsive de substances non nutritives) ou la géophagie. Cela peut être à l'origine d'une malabsorption entraînant un déficit en fer lui même à l'origine de cette pratique (cercle vicieux de la géophagie) [18]. Les causes pouvant amener à consommer de la terre ou de la craie sont variables et peuvent être à but thérapeutique (en cas de nausées, de stress, de carence martiale), en cas de disette ou à type de *craving*, véritables boulimies incontrôlables. Ces cas de pica sont souvent exacerbés dans la petite enfance et au moment de la grossesse (pouvant avoir des conséquences dramatiques car entraînant une anémie ferriprive et une intoxication aux métaux lourds) [19].

Le syndrome néphrotique avec fuite urinaire de la transferrine peut lui aussi être à l'origine d'une anémie ferriprive [20].

Il existe une forme d'anémie ferriprive réfractaire au traitement *per os* de fer. Il s'agit d'une anémie héréditaire de transmission récessive due à un défaut du gène *TMPRSS6* codant pour la matriptase-2. Celle-ci est une serine protéase transmembranaire qui joue un rôle essentiel dans la régulation négative de l'hepcidine, hormone clé de la régulation du fer. Il y a alors défaut de fabrication de la matriptase-2, augmentation des taux d'hepcidine entraînant une diminution de l'absorption du fer et une anémie microcytaire hypochrome. Cette maladie, réfractaire aux traitements de fer administrés par voie orale, montre une réponse lente aux injections intraveineuses de fer avec une correction partielle de l'anémie [21].

Une autre cause de l'anémie par carence martiale peut être l'hémosidérose pulmonaire. Cette maladie rare (dont l'incidence annuelle est estimée à 1 à 4 cas pour un million) est caractérisée par des hémorragies pulmonaires conduisant à des hémoptysies, une asthénie majeure (anémie due aux saignements pulmonaires), un hippocratisme digital et allant jusqu'à une insuffisance respiratoire ou des hémorragies pulmonaires sévères. Elle est due à une grande fragilité des petits vaisseaux pulmonaires entraînant des saignements. Lors de l'hémolyse des globules rouges, le fer libéré est capté par les macrophages sous forme d'hémosidérine. L'accumulation de ces macrophages aussi appelés sidérophages va provoquer une réaction inflammatoire. Si les saignements sont répétés, cela va conduire à une fibrose pulmonaire pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire chronique. L'hémosidérose pulmonaire peut être idiopathique ou secondaire à une malformation cardiaque, à une pneumonie ou encore à une maladie auto-immune (forme atypique de la maladie coeliaque). Le traitement consiste en un régime alimentaire en cas de Syndrome de Heiner⁴ ou de maladie coeliaque, un traitement corticoïde au long cours, une supplémentation martiale par voie orale. En cas d'hémorragie importante, des transfusions sanguines, des corticoïdes par voie veineuse et une assistance respiratoire peuvent être nécessaires [22] [23].

Une cause souvent méconnue de la carence martiale est la maladie de Rendu-Osler ou HHT (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*). Il s'agit d'une maladie vasculaire héréditaire

⁴ Syndrome de Heiner : Hypersensibilité aux protéines de lait de vache.

rare (1/8000 naissances) se traduisant par des épistaxis spontanées répétées, des télangiectasies cutanées ou muqueuses, des malformations artérioveineuses (MAV) pulmonaires, hépatiques, neurologiques ou encore digestives. L'abondance des épistaxis peut engendrer une anémie. La supplémentation martiale est conseillée pour tous les patients ayant une anémie ferriprive au long cours. Les patients ayant une intolérance au fer *per os* peuvent être traités par des injections de fer IV toutes les 3 semaines [24].

1.2.3. Anémies inflammatoires et mixtes

Il ne faut pas confondre les anémies ferriprives avec les anémies inflammatoires, qui elles aussi sont microcytaires et où l'on observe une diminution du fer sérique. Dans une situation inflammatoire, il peut coexister un saignement responsable d'une carence martiale. L'origine de l'anémie est alors double : lié au mécanisme inflammatoire et par manque de fer, on parle alors d'anémie mixte (Tableau 4) [7].

Tableau 4 : Variation des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprives, inflammatoires et mixtes

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Paramètres hématologiques			
Hb	↓↓	↓	↓
VGM	↓↓	N ou ↓ modérément	↓
CCMH	↓	↓ ou N	↓ ou N
Réticulocytes	N	N	N
Marqueurs du bilan du fer			
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	↓ ou N	↓ ou N ou ↑
CST	↓↓↓	↓	↓↓
Ferritine	↓	↑ ou N	↓ ou N ou ↑
RsTf	↑	N	↑
Ratio RsTf/log ferritine	↑>2	↓<1	↑>2
Marqueurs inflammatoires	N	↑	↑

A noter que l'anémie liée à une thalassémie ne résulte pas d'une anomalie du métabolisme du fer mais peut avoir une présentation hématologique proche de l'anémie ferriprive.

1.3. Les différentes utilisations du fer en pratique clinique

1.3.1. Gynécologie, obstétrique

Ce qui est autorisé :

Pendant la grossesse, la cause la plus fréquente d'anémie est la carence en fer. En effet, environ 1 g de fer est nécessaire pour couvrir les besoins de la grossesse. Les réserves en fer de l'organisme maternel (estimées à environ 500 mg s'il n'y a pas de carence préalable) sont rapidement mobilisées par l'accroissement de la masse érythrocytaire, ce qui entraîne un effondrement physiologique de la ferritine dès la fin du 2^{ème} trimestre. Il existe des mécanismes d'adaptation maternelle face aux besoins accrus en fer : l'aménorrhée mais surtout l'augmentation des capacités d'absorption intestinale (à partir de 20 SA) qui sont modulées par l'état des réserves martiales [25]. Les valeurs de la ferritine chez les femmes enceintes peuvent être moins fiables. Les conséquences d'une anémie ferriprive pendant la grossesse peuvent être une augmentation de la morbidité chez la mère et chez l'enfant, un poids de naissance moins élevé, un risque plus élevé de prématurité et de mortalité périnatale, une augmentation du risque de dépression *post partum* ainsi qu'une carence en fer chez l'enfant dans les 3 premiers mois de vie [26].

En cas de doute sur l'origine ferriprive de l'anémie (malgré un dosage de la ferritine), du fer oral peut être administré (pendant 3 semaines) comme test diagnostique et comme thérapeutique chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes (et s'il n'y a pas de suspicion de maladie coeliaque) [27].

Le fer par voie orale reste le traitement de première intention chez la femme enceinte en cas d'anémie ferriprive (30 à 60 mg de fer par jour jusqu'à la correction de l'anémie) [28].

En gynécologie obstétrique, le fer IV peut être utilisé en traitement des anémies aiguës post-opératoires immédiates chez les patientes ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale (extrait des RCP des fers sucrose). Si la voie entérale est possible, elle sera privilégiée.

Ce qui est recommandé par les sociétés savantes :

Les recommandations du CNGOF [29] (Collège national des Gynécologues et Obstétriciens Français) préconisent « dans les formes graves (de ménométrorragies) avec

anémie sévère, l'hospitalisation est nécessaire avec éventuelle transfusion sanguine ou administration IV de fer ».

En 2004, les recommandations de la HAS sur l'information des femmes enceintes vont dans le même sens : « il est inutile de proposer de façon systématique des compléments en fer aux femmes enceintes, ne profitant ni à la santé de la mère, ni à celle du fœtus et pouvant avoir des effets indésirables pour la mère » [30].

Ce qui est publié :

- **Fer et femmes enceintes**

Le fer VO est aussi efficace que le fer IV (fer saccharose) dans le traitement de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte mais le fer IV permet de restaurer les réserves plus rapidement. Par contre, l'administration par voie intraveineuse oblige les malades à rester hospitalisées [31] [32].

En cas d'anémie sévère, le choix entre transfusion sanguine et fer injectable dépend de la tolérance maternelle et du degré d'urgence de la correction du taux d'Hb.

Cependant, une surcharge en fer chez les femmes enceintes peut aussi entraîner des effets délétères. Le traitement martial pourrait exposer à des effets oxydatifs pouvant favoriser la survenue de maladies gravidiques telles que la pré éclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou le diabète gestationnel [25]. Cependant les risques de complications gravidiques liés à une majoration du stress oxydatif provoquée par une surcharge martiale ne sont pas démontrés actuellement. De plus, les risques de surcharge martiale sont faibles aux doses préconisées mais une « hémococoncentration » (Hb > 13 g/dL) peut engendrer une augmentation de la viscosité sanguine qui peut entraîner une altération de la perfusion utéroplacentaire et une dysfonction endothéliale. Plusieurs études de cohortes ont observé qu'une élévation du taux d'Hb > à 13 ou 14 g/dL au cours des 2 derniers trimestres de grossesse était associée à une augmentation significative des risques de prématurité, de maladie hypertensive gravidique et de retard de croissance intra-utérin [25].

Le fer injectable peut être utilisé en 2^{ème} intention en cas de non correction de l'anémie ferriprive après une durée de traitement oral variable selon le taux d'Hb initial et la dose administrée.

Le fer injectable peut également se discuter en première intention dans les situations cliniques où la correction des paramètres hématologiques doit être rapide en cas d'anémie

ferriprive modérée à sévère (Hb < 9 g/dL) associée à une mauvaise tolérance maternelle avec comorbidité cardio-pulmonaire et ne nécessitant pas de correction urgente par transfusion de culots globulaires. La proximité du terme associée à une situation obstétricale à haut risque hémorragique ou le refus d'une transfusion globulaire (témoins de Jéhovah) sont également des indications au traitement parentéral en cas d'anémie modérée à sévère [33].

De plus, il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement martial oral après une cure de fer injectable dont la dose administrée totale correspond à la reconstitution des réserves martiales [34].

En raison de l'absence de bénéfice clinique démontré et un coût élevé, l'administration concomitante d'EPO à un traitement martial n'a pas sa place dans le traitement de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse [25].

- **Fer en *post-partum***

Une étude comparant le fer IV versus le fer VO dans les anémies sévères (Hb < 9 g/dL) du *post partum* conclut que le fer IV permet de fournir une réponse rapide par rapport au fer *per os* (augmentation du taux d'Hb et restauration des réserves en fer) mais à moyen terme (après 40 j de traitement), les taux d'Hb des 2 groupes sont comparables [35].

Une étude comparant l'efficacité du carboxymaltose ferrique versus le fer oral dans la prise en charge de l'anémie ferriprive du *post partum* conclut que le FERINJECT® est bien toléré et a une efficacité supérieure au sulfate ferreux (35 mg 3x/j pendant 6 semaines) en terme d'augmentation de l'Hb (plus rapide et supérieure), du CST et de la ferritine sérique [36].

La correction d'une anémie du *post partum* sévère (Hb < 7 g/dL) peut prendre plusieurs mois malgré un apport oral optimal. Le fer injectable se présente donc comme une alternative thérapeutique intéressante car plus rapidement efficace. Le syndrome inflammatoire observé dans le contexte post-opératoire d'une césarienne peut également réduire considérablement l'absorption intestinale du fer [25].

Le risque de transfusion sanguine au cours du *post partum* est majoré en cas d'anémie anténatale. Mais l'utilisation de fer IV dans les 2 jours suivant l'accouchement chez des femmes présentant un taux d'Hb < 8 g/dL permet de diminuer d'un tiers le nombre de transfusions globulaires [37].

L'administration concomitante d'EPO au fer injectable permettrait d'augmenter plus efficacement le taux moyen d'Hb après 2 semaines par rapport à l'administration seule de fer *per os* ou IV mais ne diminuerait pas les besoins en transfusion sanguine [38]. Cependant, l'absence d'essais de grande puissance ainsi que le coût de l'EPO doivent restreindre l'utilisation de ces médicaments à des situations rares d'anémies sévères mal tolérées et associées à un refus de transfusion sanguine.

Le tableau ci-dessous (Tableau 5) synthétise les possibilités thérapeutiques venant d'être évoquées [39].

Tableau 5 : Possibilités thérapeutiques en cas d'anémie par carence martiale au cours de la grossesse et du *post partum* en fonction des situations cliniques, des taux d'hémoglobine (g/dL), de ferritine sérique et de la CRP.

Anémie ferriprive prénatale			
	Hb < 7	7 ≤ Hb < 9	9 ≤ Hb < 11
Grossesse normale			
A distance du terme	Fer p.o. ou IV	Fer p.o.	Fer p.o.
A proximité du terme	Transfusion	Fer IV	Fer p.o.
Risque hémorragique			
A distance du terme	Fer p.o. ou IV	Fer p.o. ou IV	Fer p.o.
A proximité du terme	Transfusion	Fer IV	Fer p.o. ou IV
Intolérance digestive et/ou non observance du fer oral	Transfusion	Fer IV	Fer IV
Anémie ferriprive du post-partum			
	Hb < 5	5 ≤ Hb < 7	7 ≤ Hb < 9-10
Ferritine basse	Transfusion	(Selon la tolérance) Transfusion ou fer IV avec correction des réserves	Fer p.o. ou IV avec correction des réserves
Ferritine et CRP normales	Transfusion	(Selon la tolérance) Transfusion ou fer IV sans correction des réserves	Fer p.o. ou IV sans correction des réserves
Ferritine élevée	Transfusion	Transfusion	Fer p.o. sauf si CRP normale

- **Fer et chirurgie gynécologique**

Lors d'une chirurgie programmée chez une femme anémiée, le but pour le chirurgien et l'anesthésiste est d'obtenir un taux d'hémoglobine suffisamment élevé pour ne pas avoir à transfuser. En amont de la chirurgie, il y a prescription d'un traitement oral de fer en première

intention. En cas de mauvaise tolérance, le fer IV pourra être utilisé environ 15 j avant l'intervention (de façon à ce que le taux d'Hb ait le temps d'augmenter).

L'administration post-opératoire de fer saccharose permet d'accélérer l'érythropoïèse et de reconstituer plus rapidement les réserves martiales [39].

1.3.2. Oncologie

Ce qui est recommandé :

Bien que n'ayant pas l'AMM en oncologie, l'EORTC (organisation européenne de la recherche et du traitement du cancer) recommande l'utilisation de fer injectable chez les patients recevant une chimiothérapie anémisante [8].

L'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et l'ASH (*American Society of Hematology*) recommandent aussi l'utilisation du fer en cas de carence martiale. En cas de traitement par chimiothérapie et ASE⁵, les carences fonctionnelles en fer doivent être corrigées par supplémentation en fer par voie IV [40].

Si il y a un traitement par ASE, une co-prescription de fer IV (qui augmente la réponse aux ASE) est recommandée. Quand c'est indiqué biologiquement (déplétion en fer), l'utilisation du fer peut aider à diminuer les besoins en ASE et améliorer les symptômes chez les patients [41].

Le traitement par fer associé aux ASE augmente le taux de répondeurs, permet une réduction des besoins transfusionnels et une amélioration de la qualité de vie. Le protocole repose sur : à J0, administration d'ASE puis administration de fer IV (fer saccharose) à la dose de 100 mg 1 fois par semaine jusqu'à S6 puis une fois toutes les 2 semaines de S8 à S14. Si la ferritine est supérieure à 1000 ng/mL, l'administration de fer saccharose doit être suspendue jusqu'à une valeur de ferritine inférieure à 500 ng/mL [42].

L'Institut national du Cancer (INCa), en association avec la HAS, a publié des guides pour la prise en charge des cancers de l'estomac et colorectal. Pour ces deux pathologies, les instances nationales recommandent la prescription d'EPO ou de fer injectable en cas d'anémie pendant un traitement par chimiothérapie [43] [44].

⁵ ASE = Agents Stimulant l'Erythropoïèse soit les époétines α et β (EPREX®, BINOCRIT®, NEORECORMON®), la darbépoétine α (ARANESP®) et la méthoxy polyéthylène glycol-époétine β (MIRCERA®)

Ce qui est publié :

En 1989, le traitement de l'anémie par carence martiale chez les malades atteints de cancer est révolutionné par l'introduction des ASE (Agents Stimulant l'Erythropoïèse). Cependant l'efficacité des ASE est atténuée par la présence d'un déficit en fer. Selon plusieurs études, l'ajout du fer aux ASE aurait un bénéfice sur la réponse hématologique (augmentation du taux d'Hb) et clinique (amélioration de la qualité de vie). L'utilisation de fer injectable limiterait aussi le nombre de transfusions sanguines [45].

Selon Henke et al., l'EPO corrige l'anémie des patients atteints de cancers de la tête et du cou mais n'améliore pas la survie ou le contrôle de la maladie. Au contraire, le contrôle de la maladie pourrait même être compromis [46].

L'asthénie est une conséquence directe de la maladie cancéreuse mais fait aussi souvent partie des effets indésirables des traitements. Elle atteint jusqu'à 80% des malades sous chimiothérapie. Agir sur l'asthénie en diminuant une des causes permet d'améliorer la qualité de vie des malades [47]. Ainsi, près de 40% des malades cancéreux sont anémiés et seulement 40% des malades anémiés sont traités à cette fin [48].

De plus, des études médico-économiques confirment que l'anémie chez le patient cancéreux entraîne des charges supplémentaires en terme de coûts médicaux directs, il est donc important pour le patient et la société de prendre en charge l'anémie au cours des cancers [49]. Le fer IV réduit le coût de la prise en charge de l'anémie dans le cancer, notamment en diminuant le nombre de patients sous ASE, les doses nécessaires d'ASE et le nombre de transfusions [50] [51]. Une étude de minimisation des coûts comparant les fers sucroses et transfusions, le carboxymaltose ferrique et le fer isomaltoside 1000 (en terme de coût du médicament, du temps infirmier, des équipements, des transports) conclut que pour des doses de 600 ou 1000 mg de fer, les spécialités revenant le moins cher sont le fer isomaltoside 1000 et le carboxymaltose ferrique [52].

1.3.3. Néphrologie

Ce qui est recommandé :

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est associée à une anémie causée par la diminution de la production rénale de l'hormone érythropoïétine, une durée de vie raccourcie des érythrocytes à cause du stress oxydatif et des toxines urémiques, la diminution de l'absorption intestinale du fer due à l'inflammation entraînant la production d'hepcidine, les saignements occultes et la iatrogénie.

Les recommandations de la KDIGO [53] sur la prise en charge de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique (dialysé ou non) sont : pour les patients sous ASE dont une augmentation du taux d'Hb ou une diminution de la posologie d'ASE est souhaitée et si le CST est inférieur à 30% et la ferritinémie inférieure à 500 ng/mL, alors l'utilisation de fer IV est préconisée. En cas d'intolérance au fer *per os*, il est recommandé d'administrer du fer injectable.

Très récemment, et faisant suite à la publication de l'étude de Rostoker et al. [54], l'ANSM a publié un point d'information rappelant la nécessité de respecter les schémas posologiques des AMM des médicaments utilisés pour traiter l'anémie chez les patients dialysés [55].

Ce qui est publié :

De nombreuses études montrent l'efficacité et la tolérance du traitement de l'anémie par carence martiale par le fer injectable chez les malades en IRC (dialysés ou non) et chez les transplantés rénaux.

Selon une méta-analyse comparant le fer oral versus le fer IV chez les malades insuffisants rénaux (dialysés ou non), le fer IV entraîne une meilleure correction du taux d'Hb chez les dialysés et permet de diminuer les doses d'ASE. Pour les insuffisants rénaux non dialysés, ce bénéfice est plus faible mais présent avec une meilleure reconstitution des réserves en fer. Cette différence entre les 2 groupes pourrait être expliquée par 2 phénomènes : la perte de sang est plus importante chez les malades hémodialysés (procédure d'hémodialyse) et l'absorption de fer oral est limitée chez les hémodialysés en raison de la coadministration de phosphate et de la présence d'un fort taux d'hepcidine due à un statut inflammatoire chronique [56].

Cependant, un usage excessif des fers IV pourrait empirer la maladie en entraînant une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation, en favorisant une dysfonction endothéliale et des maladies cardio-vasculaires, en affaiblissant le système immunitaire et en augmentant le risque d'infections, en diminuant la production d'insuline et en augmentant la résistance à l'insuline [57]. Selon Rostoker *et al.*, qui ont mesuré les concentrations hépatiques de fer chez 119 patients hémodialysés, une surcharge en fer est retrouvée chez 84% des patients de la cohorte. Alors que pour la plupart (70%), le taux de ferritine sérique était inférieur à 500 ng/mL, comme le recommande la KDIGO. Des taux de ferritine supérieurs à 340 ng/mL étaient associés à une surcharge en fer. Cette étude montre que les recommandations actuelles ne protègent pas contre la surcharge en fer causée par les fers IV chez les patients dialysés [65].

1.3.4. Hépatogastroentérologie

Ce qui est autorisé :

Le RCP des fers IV prévoit comme indication : « En traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/dL) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin (MICI) lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. »

Ce qui est recommandé :

Il existe des recommandations de la HAS en hépatogastroentérologie dans la prise en charge des maladies de Crohn [58] et rectocolite hémorragique (RCH) [59] : « L'anémie par carence martiale, associée ou non à une composante inflammatoire, nécessite un traitement de suppléance par fer sous forme orale. Une hospitalisation peut être nécessaire lorsque la voie intraveineuse est justifiée (en cas de carence majeure ou mal supportée et/ou d'intolérance au fer per os)».

Il n'existe pas de recommandation de la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) sur la prise en charge de l'anémie ferriprive ou de la carence martiale.

L'organisation européenne des colites et maladies de Crohn (ECCO) a publié des recommandations dans lesquelles on peut lire que l'anémie par carence martiale doit être

identifiée et traitée chez les malades atteints de la maladie de Crohn car elle peut être la cause de symptômes tels que fatigue ou léthargie [60]. En ce qui concerne les recommandations dans la RCH, elles sont plus complètes et on peut retenir que pour toute anémie, la question d'un traitement doit se poser. De plus, en cas d'anémie ferriprive, le fer IV est plus efficace et mieux toléré que les fers *per os*. Le traitement doit se faire par voie intraveineuse en cas d'anémie avec une Hb < 10 g/dL, d'intolérance ou de mauvaise réponse aux traitements par voie orale. L'addition du fer IV et des ASE doit se faire dans des cas limités où une réponse rapide est nécessaire et lorsque le fer IV seul n'a pas suffi. Les transfusions sanguines doivent être réservées aux situations cliniques telles qu'une anémie sévère avec instabilité hémodynamique, ou entraînant faiblesse et asthénie extrême ou lors d'un échec des traitements précédents [61].

La société britannique de gastroentérologie (BSG) recommande [27] :

- Cas général :

En 1^{ère} intention : administration orale de fer sulfate 200 mg 2 fois par jour pendant 3 mois après que le déficit en fer soit totalement corrigé et que les stocks soient régénérés. De plus, administration d'acide ascorbique 250 à 500 mg par jour 2 fois par jour en même temps que le traitement par fer VO afin d'en optimiser l'absorption

En 2^{ème} intention : si il y a intolérance ou en cas de mauvaise réponse au traitement VO, administration de fer par voie parentérale.

Les transfusions doivent être réservées aux malades présentant une anémie symptomatique avec des risques cardiovasculaires. Le traitement par fer sera nécessaire après toute transfusion afin de restaurer les stocks en fer.

- Populations particulières :

Malades en attente de chirurgie : un traitement efficace par fer doit être instauré avant une chirurgie afin d'éviter le recours autant que possible au traitement par fer IV ou à des transfusions.

Post gastrectomie : une supplémentation en fer est recommandée après ce type d'intervention.

Carence en fer sans anémie : si la ferritine sérique est basse, traitement par fer oral pendant 3 mois avec contrôle à 12 mois.

- Populations atteintes de MICI :

En cas d'anémie ferriprive avérée, la voie IV est à privilégier sur la voie orale. Lors d'un traitement par VO, la réponse et la tolérance sont mesurées. Si nécessaire, ce traitement est substitué par un traitement par voie intraveineuse. Le traitement par EPO peut être envisagé lorsque le taux d'Hb est inférieur à 10 g/dL ou lorsque la réponse au traitement de plus de 4 semaines par fer IV est insuffisante. Afin d'optimiser le traitement par EPO, il est nécessaire d'y associer un traitement par fer injectable.

Ce qui est publié :

L'anémie toucherait 24% des patients souffrant de MICI. Ceux bénéficiant de traitements spécifiques contre cette maladie ainsi que ceux dont la maladie est en phase active seraient plus anémiés que les autres. De plus, les patients atteints de RCH seraient moins anémiés (21%) que ceux souffrant de la maladie de Crohn (27%) [62]. Le traitement par fer par voie orale est mal supporté par environ la moitié des patients atteints de MICI [63] et, lors des phases actives de la maladie, l'inflammation entraîne l'augmentation de l'hepcidine qui diminue l'absorption intestinale du fer *per os*.

La comparaison de l'efficacité et de la tolérance du fer *per os* versus fer IV montre que le fer IV a une efficacité supérieure au fer administré par voie orale (nombre plus important de patients ayant une augmentation du taux d'Hb > 2 g/dL à la fin de l'étude dans le groupe fer IV, moins de personnes encore anémiées à la fin de l'étude dans le groupe fer IV et augmentation plus rapide et plus conséquente des réserves en fer dans le groupe fer IV par rapport au groupe fer VO). De plus, le fer IV est mieux toléré que le fer VO chez les malades atteints de MICI (moins d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement dans le groupe fer IV) [64] [65].

Les malades atteints de MICI répondent bien aux traitements par fers IV (fer carboxymaltose ou fer saccharose) [66] [67]. Une étude montre une supériorité du fer carboxymaltose versus le fer sucrose en ce qui concerne l'augmentation du taux d'Hb mais sans impact sur la qualité de vie [68] mis à part un nombre réduit d'injections pour le fer carboxymaltose.

L'anémie chez les malades atteints de MICI est récurrente et réapparaît rapidement entre 2 cures de fer. Une étude basée sur les patients de la cohorte FERGI a montré que le fer carboxymaltose permettait de prévenir les rechutes d'anémie et de prolonger les périodes sans anémie (versus placebo). Cette étude n'a cependant pas montré d'amélioration de la qualité de vie des malades [69].

Les ASE sont peu utilisés dans les MICI mais peuvent être envisagés lorsque le taux d'Hb est inférieur à 10 g/dL ou lorsque la réponse au traitement de plus de 4 semaines par du fer injectable est insuffisante. Par contre, s'ils sont utilisés, les ASE doivent être associés à un traitement par fer injectable afin d'en optimiser la réponse [31].

1.3.5. Cardiologie

Ce qui est recommandé :

L'HAS recommande de corriger l'anémie chez les insuffisants cardiaques [70].

La SFC (Société française de Cardiologie) n'émet pas de recommandation concernant l'utilisation du fer dans l'insuffisance cardiaque.

Ce qui est publié :

L'anémie est courante chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) et est associée à un taux de mortalité encore plus élevé. Il existe une relation entre la prévalence de l'anémie et la sévérité de l'IC. Près de 50% des patients souffrant d'IC présentent une carence en fer. Celle-ci peut entraîner une anémie, mais aussi une diminution des enzymes de la chaîne respiratoire inhibant la synthèse de l'ATP et réduisant la consommation d'oxygène. Les effets néfastes de la carence en fer chez les insuffisants cardiaques sont donc partiellement indépendants de ses effets sur l'anémie [71]. Un traitement par fer IV permet d'améliorer la faculté à pratiquer de l'exercice physique et de diminuer les symptômes, et mène à une meilleure qualité de vie chez les patients insuffisants cardiaques. Ces effets s'observent chez les patients indépendamment du fait qu'ils soient atteints ou non d'anémie [72].

Une étude coût-efficacité a montré que le fer carboxymaltose utilisé dans l'IC chez des patients avec une carence martiale (avec ou sans anémie associée), était bénéfique dans cette maladie puisque le coût du traitement était de 4414€ par QALY⁶ gagné (on considère qu'un traitement est acceptable lorsqu'il revient entre 22200 et 33300€/QALY gagné) [73].

⁶ Les QALY (Quality-Adjusted Life Year) sont les années de vie gagnées en bonne santé (ajustées sur la qualité de vie).

L'utilisation des ASE dans l'IC permet d'améliorer la tolérance à l'exercice physique, réduire les symptômes et permet d'obtenir une amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints d'IC anémiés [74].

1.3.6. Réanimation

Ce qui est recommandé :

La SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation), dans ses recommandations concernant la prise en charge de l'anémie en réanimation [75], aborde l'usage du fer comme suit : « Il est légitime d'associer un traitement martial aux ASE, comme pour les insuffisants rénaux. Il a été montré chez des patients de réanimation recevant du fer IV, une réponse aux ASE plus importante (que dans les études n'utilisant que du fer oral ou pas de fer). Une étude récente montre l'intérêt d'une supplémentation orale (325 mg x 3/jour) pour la réduction de la transfusion sanguine chez les patients ayant une carence martiale. L'intérêt du traitement IV n'a pas été étudié dans cette situation. »

Ce qui est publié :

Une carence martiale en phase préopératoire est associée à un besoin en transfusion plus élevé durant/après l'intervention [76]. Il est nécessaire d'anticiper les chirurgies lourdes (notamment en orthopédie) en faisant une supplémentation en fer chez les personnes avec carence martiale afin de limiter les transfusions sanguines et l'asthénie post opératoire [77].

1.3.7. Autres

Syndrome des jambes sans repos

Ce syndrome neurologique courant est souvent associé à une carence en fer. La sévérité des symptômes semble corrélée inversement au taux de ferritine. Le fer (VO ou IV) améliorerait les symptômes et la qualité de vie des malades [78]. L'administration de fer oral est recommandée quand le taux de ferritine est inférieur à 50 ng/mL ou quand le CST est inférieur à 20%. Il semblerait que l'administration IV de fer (injection unique de 1000 mg) puisse conduire à une rémission totale de la symptomatologie, même chez des patients dont la ferritinémie est dans les limites de la normale [79].

1.3.8. Population sans pathologie identifiée

Ce qui est autorisé :

En cas d'anémie ferriprive suspectée ou avérée, le premier élément de la prise en charge est de trouver la cause (saignements, malabsorption...) et, si possible, de la prendre en charge.

Les fers administrés par voie orale sont utilisés en priorité pour la prévention et le traitement des carences martiales, et ce dans toutes les tranches d'âges de la population. Le sulfate ferreux (ex : TARDYFERON®) doit être utilisé en première intention. En cas d'intolérance à celui-ci, le fumarate ferreux (ex : FUMAFER®) ou le gluconate ferreux seront utilisés en 2^{ème} intention. Il faudra veiller à prévenir le patient que l'absorption du fer peut être augmentée en cas de grande consommation de poissons et viandes rouges ou blanches. A l'inverse, elle peut être diminuée en cas de grande consommation de thé ou de café, de raisins [80], de produits laitiers ou en cas de traitement concomitant avec des médicaments augmentant le pH gastrique (antiacides, IPP) [81]. Un nouveau dosage de l'Hb sera fait après 2 à 4 semaines pour s'assurer de la bonne réponse au traitement (le taux d'Hb devrait augmenter de 2 g/dL toutes les 3 à 4 semaines [10]). En cas de réponse satisfaisante, le traitement sera poursuivi 3 mois afin de restaurer les réserves martiales.

Une non réponse au traitement peut indiquer une mauvaise observance, la poursuite de la cause de l'anémie (pertes sanguines par exemple), une malabsorption, une erreur diagnostique ou des facteurs de complication autres [82]. La non observance du traitement est souvent due aux effets indésirables du fer oral. Ceux-ci sont dose-dépendants (directement reliés à la dose de fer absorbée) : douleurs abdominales, constipation/diarrhées, nausées, selles noires. On peut essayer de diminuer ces effets indésirables en recommandant aux patients de prendre leur traitement pendant ou après les repas. Des laxatifs peuvent être prescrits en cas de constipation et les patients doivent être informés de la coloration des selles. Si les effets indésirables persistent, une diminution des doses peut être faite (passage de 3 à 2 comprimés par jour par exemple) ou un changement de formulation en optant pour une spécialité contenant un taux inférieur de fer élémentaire (voir Tableau 1).

Ce qui est publié :

- **Fer et asthénie :**

Certaines études relatent qu'une supplémentation en fer chez des femmes asthéniques mais non anémiées peut être bénéfique avec une diminution de la sensation de fatigue après un mois de traitement par sulfate ferreux [83] [84].

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo a évalué l'efficacité du fer IV dans le traitement de l'asthénie chez des femmes non anémiques ayant une concentration sérique en ferritine basse (< 50 ng/mL). L'efficacité du fer sur la fatigue ressentie par les patientes était liée à leur taux sérique de ferritine de base (plus la ferritine était basse, plus le fer était efficace sur une échelle de 0 à 10 évaluant l'asthénie). Une amélioration de l'état (diminution de l'asthénie) était observée chez 82% des malades traitées par fer contre 47% de celles traitées par placebo. Au final, l'administration intraveineuse de fer diminue l'asthénie chez les malades non anémiques avec un déficit en fer avec une bonne tolérance et une bonne sécurité d'utilisation [85].

- **Fer et dons du sang**

De même, plusieurs études ont testé l'utilité de supplémenter en fer les femmes qui donnent leur sang, même si elles ne sont pas anémiées [86] [87]. Les résultats sont concordants et ne montrent aucun bénéfice clinique à supplémenter ces femmes (pas de diminution de l'asthénie perçue) mais montrent des améliorations au niveau biologique (moins de diminution de l'Hb et de la ferritine) [88].

- **Fer et fonctions cognitives**

Bruner *et al.* ont mené une étude sur l'effet d'une supplémentation en fer sur les fonctions cognitives chez des adolescentes non anémiées mais présentant une carence martiale (ferritine < 12 ng/mL). Selon eux, 25% des adolescentes américaines seraient carencées en fer. Pendant 8 semaines, un groupe a été traité par fer per os (sulfate ferreux, 650 mg deux fois par jour) tandis que l'autre par un placebo. A l'issue des 2 mois de traitement, les résultats biologiques ainsi que les tests d'attention et de mémoire étaient meilleurs chez les adolescentes supplémentées en fer [89].

- **Fer et sport**

Une carence martiale peut affecter l'endurance et la résistance à la fatigue. Chez 2 groupes de jeunes femmes ayant une carence martiale mais non anémiées, des tests musculaires (contractions volontaires maximales) ont été faits. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les performances. Après 6 semaines de traitement par fer dans le groupe 1 (contre placebo pour le groupe 2), les tests ont été répétés et s'avéraient meilleurs chez les patientes traitées avec une récupération plus efficace [90].

De même une étude a montré qu'une carence en fer empêchait une bonne adaptation du corps à l'exercice physique, diminuant les bénéfices attendu d'un entraînement physique au long cours, chez des personnes carencées non supplémentées par rapport à des personnes carencées mais ayant reçu 6 semaines de traitement par fer *per os* [91].

La morbidité liée à la carence en fer a un impact socioprofessionnel certain et est clairement un facteur de contre-performance sportive [92].

- **Fer et libido**

Une carence en fer pourrait aussi engendrer des troubles de la libido ou DSH (Désir Sexuel Hypoactif). Ainsi, chez certaines femmes souffrant de ce trouble, une baisse de la ferritine sans anémie associée a pu être mise en évidence. Un bilan clinique et biologique précis peuvent amener à une supplémentation ferrique permettant d'améliorer ces troubles [93] [94].

Nous venons de voir que, bien qu'il n'existe que peu de recommandations nationales ou internationales émanant d'autorités compétentes et concernant l'usage du fer dans les différentes spécialités médicales ou chirurgicales, il y en a beaucoup émanant des différentes sociétés savantes et encore plus de publications sur le sujet dans la littérature médicale. De plus, la carence martiale ou l'anémie ferriprive pouvant être la cause ou la conséquence d'un grand nombre de pathologies couvertes par plusieurs référentiels, il est parfois difficile de savoir sur lequel se baser. Ajouté à cela, les spécialités à base de fer sont nombreuses sur le marché, ayant chacune des indications et des posologies propres.

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener une étude sur les fer IV au CHU de Bordeaux, afin d'avoir un aperçu des pratiques cliniques et de déterminer si celles-ci sont conformes aux référentiels précédemment cités.

2. L'étude de bon usage menée au CHU de Bordeaux

2.1.Introduction

2.1.1. Justification de l'étude

Au CHU de Bordeaux, avant tout nouvel ajout d'une spécialité sur le livret thérapeutique, une commission nommée COPSIT (Commission des Produits de Santé et des Innovations Thérapeutiques) - anciennement appelée COMEDIMS (Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles) - se réunit et étudie le dossier avant de statuer. La COPSIT (composée de médecins de spécialités différentes, pharmacologues, pharmaciens, paramédicaux, représentants des services financiers etc.) juge notamment l'utilité du référencement d'une nouvelle spécialité parmi les spécialités de la même famille déjà disponibles au CHU en étudiant la demande des cliniciens, le SMR, l'ASMR, le prix proposé par le fabriquant etc...

Les spécialités de fer et leurs utilisations sont des sujets d'intérêt pour la COPSIT. En effet, dès janvier 2011, la COMEDIMS souhaitait mettre en place une « étude de pratiques dans l'objectif de référencer 2 spécialités sur le CHU et d'établir un référentiel local qui permettrait de protocoliser les prescriptions de fer injectable en fonction des indications (doses, modalités d'utilisation) ». (Extrait du compte-rendu de la COMEDIMS du 31/01/2011).

Lors de la commission technique de choix du 28/07/2011, un appel d'offre a été fait concernant les spécialités de fer injectable et c'est le FER ACTAVIS® qui a été retenu (offre économiquement plus avantageuse). L'achat de FERINJECT® a aussi été décidé, celui-ci étant réservé aux hôpitaux de jour (HDJ) de cancérologie. « Un suivi de bon usage de cette spécialité sera réalisé par les pharmaciens, s'il y a dérapage dans les prescriptions, ce produit sera retiré du CHU car il est disponible en ville et peut très bien être prescrit en ambulatoire » (extrait du compte-rendu de la commission technique de choix du 28/07/2011).

L'étude du bon usage des fers injectables est donc nécessaire compte-tenu des récentes actualités concernant ces spécialités, mais aussi à la demande de la COPSIT, puisque le FERINJECT® a été accepté pour faire partie du livret thérapeutique du CHU à la seule

condition qu'il n'y ait pas de dérives dans les prescriptions, initialement réservées à l'HDJ d'oncologie.

De plus, le souhait des autorités de tutelle reste l'amélioration de la prise en charge du patient. C'est pourquoi une étude d'usage plus large portant sur l'ensemble des fers injectables (et pas seulement le FERINJECT®) a été mise en place.

2.1.2. Fers disponibles au livret thérapeutique du CHU

En ce qui concerne le fer administré par voie orale, depuis 2011, trois spécialités sont présentes sur le livret thérapeutique du CHU de Bordeaux :

- TARDYFERON®
- TARDYFERON B9®
- FERROSTRANE®

Le fer injectable est disponible au CHU depuis de nombreuses années. Les spécialités disponibles au livret thérapeutique ont évolué au cours des années : FER LUCIEN®, FERRISAT®, VENOFER® puis FER ACTAVIS® et enfin FERINJECT® (Figure 3).

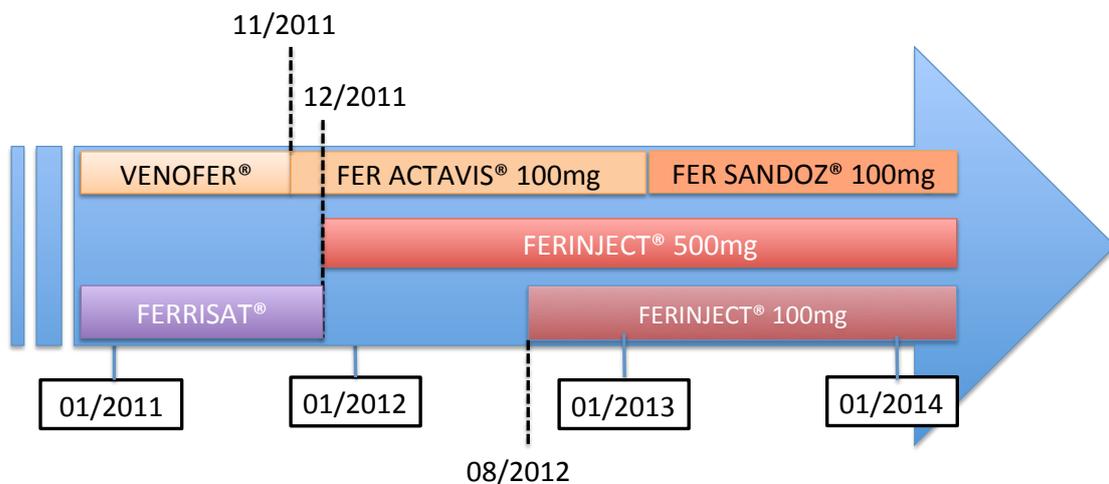


Figure 3 : Les différents fers IV disponibles au CHU de Bordeaux depuis janvier 2011

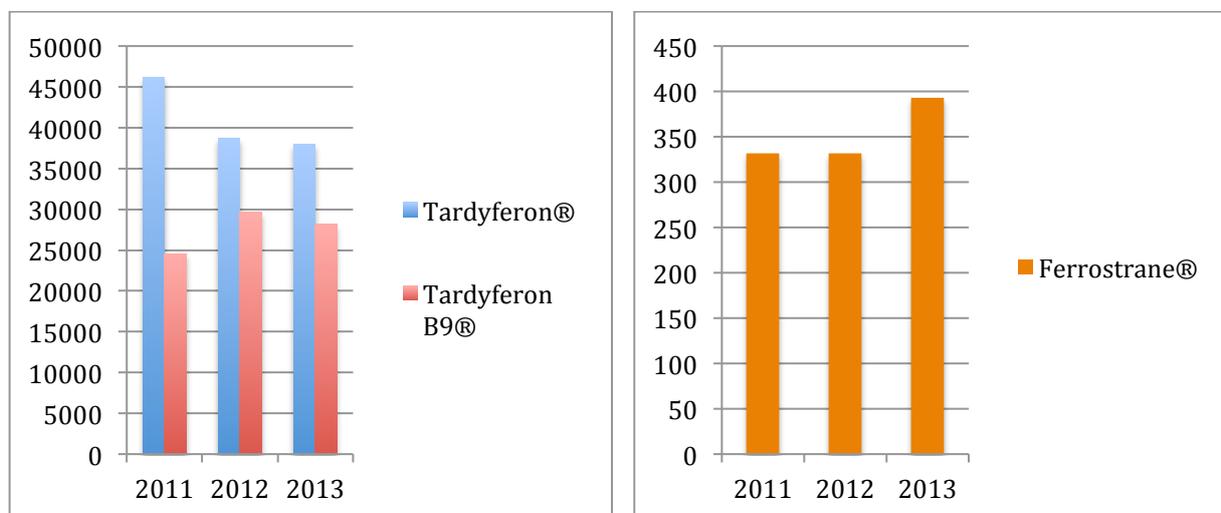
2.1.3. Chiffres de consommation

Afin d'avoir les bases nécessaires à l'étude, nous avons regardé les chiffres de consommation des différents fers durant les années 2011, 2012 et 2013 (Tableau 6) pour le CHU de Bordeaux.

Tableau 6 : Consommation globale, toutes spécialités de fer confondues, au CHU de Bordeaux en 2011, 2012 et 2013 (en nombre d'unités)

Spécialité	Année		
	2011	2012	2013
Tardyferon®	46163	38700	38000
Tardyferon B9®	24587	29707	28200
Ferrostrane®	332	332	393
Venofe®	9636	-	-
Fer Actavis®	2049	12028	707
Fer Sandoz®	-	-	12372
Ferrisat®	127	-	-
Ferinject® 500 mg	4	304	163
Ferinject® 100 mg	-	122	346

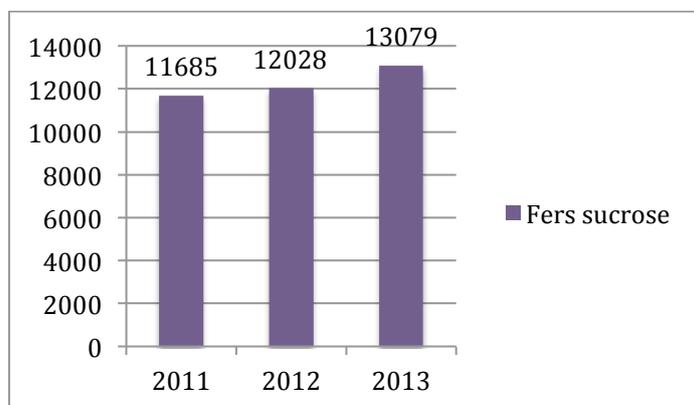
La consommation des comprimés de fer a globalement légèrement diminuée (-6,4%) entre 2011 (70750 unités) et 2013 (66200). On peut noter l'augmentation de la consommation de TARDYFERON B9® et la diminution de la consommation de TARDYFERON®. En ce qui concerne la forme buvable disponible au CHU, la consommation, qui était stable entre 2011 et 2012, a augmentée en 2013 (+18,4%) (Graphique 1).



Graphique 1 : Evolution de la consommation des formes orales de fer au CHU de Bordeaux sur les 3 dernières années (en nombre d'unités)

La consommation de FERRISAT® était très limitée en 2011 et est passée à 0 en 2012 à la suite de la radiation de cette spécialité du livret thérapeutique.

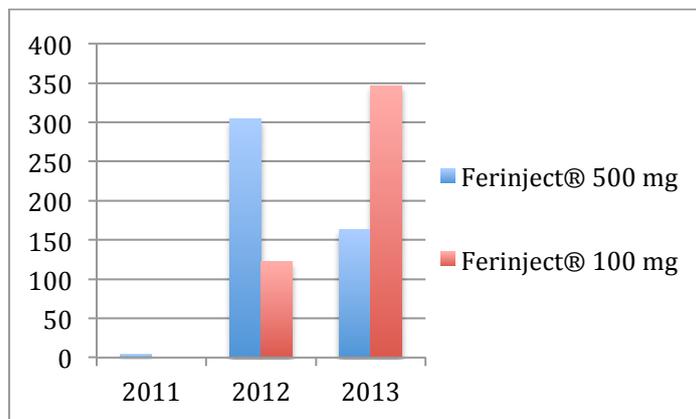
On observe une légère augmentation de la consommation des fers sucrose (VENOFER®, FER ACTAVIS® ou FER SANDOZ® selon les marchés en cours) de 2011 à 2013 (+11,9% sur 2 ans) (Graphique 2).



Graphique 2 : Evolution de la consommation de fers sucroses au CHU de Bordeaux (VENOFER® + FER ACTAVIS® + FER SANDOZ®) (en nombre d'unités)

Enfin, si l'on s'intéresse à la consommation de FERINJECT®, arrivé au CHU en décembre 2011 pour la forme dosée à 500 mg et en août 2012 pour la forme dosée à 100 mg, on remarque une forte consommation de la forme dosée à 500 mg en 2012. Cela peut s'expliquer par le fait que le dosage à 100 mg n'est apparu qu'en milieu d'année, obligeant les services désireux de s'en procurer (notamment le service de dialyse) à commander le plus fort dosage, même s'il n'en utilisaient qu'une petite partie. Ces commandes se sont ensuite reportées sur la forme à 100 mg à partir du moment où celle-ci a été répertoriée au livret thérapeutique du CHU (Graphique 3).

Les consommations de FERINJECT® restent très inférieures à celles de fers sucroses, représentant seulement 3,7% de la consommation totale des fers IV (en nombre d'unités) en 2013.



Graphique 3 : Evolution de la consommation de FERINJECT® au CHU de Bordeaux

Le coût de ces spécialités injectables en 2013⁷ est de 67078,14€ dont :

- FER ACTAVIS® 100 mg : 2849,21€ soit 4,03€ l'unité.
- FER SANDOZ® 100 mg : 40474,12€ soit 3,27€ l'unité
- FERINJECT® 500 mg : 16691,40€ soit 102,40€ l'unité
- FERINJECT® 100 mg : 7063,41€ soit 20,41€ l'unité.

A dosage équivalent, le FERINJECT® est donc environ 5 fois plus cher que le FER ACTAVIS® et 6 fois plus cher que le FER SANDOZ®.

Le FERINJECT® représente donc 35,4% du budget total (pour 3,7% de la consommation totale) des fers IV du CHU de Bordeaux en 2013, soit plus d'un tiers.

A noter que le FERINJECT® 100 mg était vendu en pharmacie d'officine (jusqu'au 31 janvier 2014) à 27,65€ l'unité et le dosage à 500 mg était à 123,44€.

⁷ Prix TTC facturés au CHU de Bordeaux pour l'année 2013.

2.2.Objectifs

2.2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'usage des spécialités de fers injectables au CHU de Bordeaux (comprenant 3 sites : hôpital Pellegrin, hôpital Saint-André et groupe hospitalier Sud). L'évaluation porte sur les données de prescription (indication, posologie) et d'administration (voie d'administration, soluté de dilution, volume de dilution, durée d'administration). Les référentiels utilisés pour évaluer l'usage sont, en premier lieu, les RCP des spécialités de fer IV puis, secondairement, les recommandations nationales des autorités compétentes ou émanant des sociétés savantes relayées et déclinées localement par la COPSIT.

2.2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- De décrire la population incluse dans l'étude.
- De décrire l'évolution des volumes utilisés des fers injectables et des fers administrés par voie orale.

2.3.Méthode

2.3.1. Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique (CHU de Bordeaux) réalisée sur un échantillon de patients ayant reçu du fer par voie IV. L'échantillon de patients a été tiré au sort parmi les 4 services les plus consommateurs de fer IV.

Le recueil des données s'est fait sur la période allant du 1^{er} juillet 2012 au 31 décembre 2012, en consultant les dossiers médicaux des patients (papiers et informatisés). Les données ont été recueillies en remplissant une grille de lecture des dossiers médicaux rédigée et validée avec l'aide de cliniciens.

2.3.2. Sources de données

Les données de consommation (spécialités disponibles au livret thérapeutique sur les périodes d'intérêt, volumes de consommation et coûts de consommation) ont été obtenus grâce au logiciel pharmaceutique de gestion économique et financière CPAGE®. Grâce à ce logiciel, ont pu être déterminés les services (identifiés par leurs numéros d'UF) les plus consommateurs de fers IV (toutes spécialités confondues) et donc ceux retenus pour l'étude.

2.3.2.1. Demandes d'autorisation de consultation des dossiers médicaux

Une lettre rédigée par le président de la COPSIT a été envoyée aux responsables des services cliniques concernés par l'étude. Faisant suite à cette lettre, un courrier électronique adressé à ces mêmes responsables a été envoyé. Ce courrier électronique avait pour but de présenter l'étude (envoi en pièce jointe du synopsis (Annexe 1)), de demander l'autorisation d'accès aux dossiers médicaux des patients du service, et de proposer un rendez-vous (avec le responsable de service ou avec un des cliniciens du service) pour expliquer les objectifs et méthodes de l'étude et pour avoir un avis sur la grille de lecture des dossiers médicaux (Annexe 2). De plus, cette rencontre avec les cliniciens permettait d'avoir une première information sur les indications, les pratiques de prescription, les référentiels utilisés...

Les responsables des PUI (Pharmacies à Usage Intérieur) des 3 sites ont aussi été préalablement informés de la conduite de cette étude par courrier électronique.

Pour s'assurer que l'étude soit menée en toute légalité, et à la demande de la personne faisant office de CIL (Correspondant Informatique et Liberté) au CHU de Bordeaux, une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été formulée et ultérieurement acceptée (Annexe 3).

2.3.2.2. Services où la prescription était informatisée pendant la période d'étude

Pour les services dont la prescription était informatisée sur la période du 01/07/2012 au 31/12/2012, une extraction des dossiers des patients ayant bénéficié d'une prescription de fer IV a pu être réalisée via le logiciel de prescription médicale DXCARE®.

Parmi tous les dossiers présélectionnés, un tirage au sort a eu lieu pour ne retenir qu'un nombre prédéfini de dossiers médicaux par service.

Pour ces 20 dossiers sélectionnés, l'extraction des données nécessaires à l'étude a été faite sur le logiciel DXCARE®.

2.3.2.3. Services où la prescription n'était pas informatisée pendant la période d'étude

Pour pouvoir faire une pré-sélection des dossiers susceptibles de contenir une prescription de fer IV, le Service d'Information Médicale (SIM) est intervenu. Il a été procédé à une extraction des données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) sur la base de différents diagnostics sur la période et les services retenus. Les diagnostics principaux ont été sélectionnés après discussion avec des cliniciens du service et réflexion avec les médecins du SIM.

Ensuite, pour chaque dossier présélectionné, le numéro d'archivage a été recherché et, après recherche dans les salles d'archivage correspondantes, les dossiers papiers ont pu être consultés. Seuls les dossiers médicaux comportant une trace de prescription de fer IV administré à l'hôpital ont été retenus.

2.3.3. Plan d'échantillonnage

2.3.3.1. Population source

La population source était la population des patients hospitalisés dans les services du CHU de Bordeaux durant les 6 derniers mois de l'année 2012.

2.3.3.2. Population de l'étude

Sur l'année 2012, les 4 services les plus consommateurs de fer IV (pour les 2 spécialités disponibles au livret) ont été retenus. Une période de 6 mois (2^{ème} semestre 2012) a été déterminée afin de limiter le nombre de dossiers médicaux tout en s'assurant de prendre une période suffisamment longue pour obtenir assez de dossiers.

L'objectif était d'étudier 20 dossiers médicaux par service retenu, soit un total de 80 dossiers. Ce nombre paraissait suffisant pour se rendre compte des habitudes de prescription de chaque service. La sélection de ces 20 dossiers médicaux par service a été faite par tirage au sort (logiciel EXCEL®). En cas de prescriptions répétées de fers IV chez un même patient pendant la période d'étude, seule la première a été étudiée.

2.3.3.3. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient :

- être âgés de 18 ans et plus au moment de la première administration de fer IV
- avoir été hospitalisés dans un des 4 services retenus pendant la période considérée
- avoir bénéficié d'au moins une prescription et une administration au CHU de Bordeaux de fer IV.
- faire partie des 20 dossiers médicaux tirés au sort dans chaque service
- que les données minimales requises soient disponibles (âge, sexe, date de naissance, service d'hospitalisation, date d'administration de fer, type de fer utilisé, posologie).

2.3.4. Critères d'évaluation de l'usage des fers IV

2.3.4.1. Choix des référentiels pour juger l'indication

Pour choisir les référentiels sur lesquels nous nous sommes basés pour évaluer l'indication des fers IV, nous avons d'abord privilégié les textes réglementairement opposables : l'AMM (soit le résumé des caractéristiques du produit et la notice patient). Puis, en cas d'inadéquation avec le RCP, d'autres recommandations ont été consultées :

- Recommandations de l'ANSM
- Recommandations de la HAS
- Recommandations de l'INCa
- Eventuels Plans de Gestion de Risques (PGR) des spécialités concernées (s'ils existent)

Ensuite, en cas d'inadéquation avec tous les documents précités, l'évaluation a été faite en fonction des recommandations des sociétés savantes (nationales, européennes ou internationales) des différentes spécialités médicales concernées. Enfin, au niveau local, l'adéquation avec les recommandations de la COPSIT a été étudiée (Figure 4).

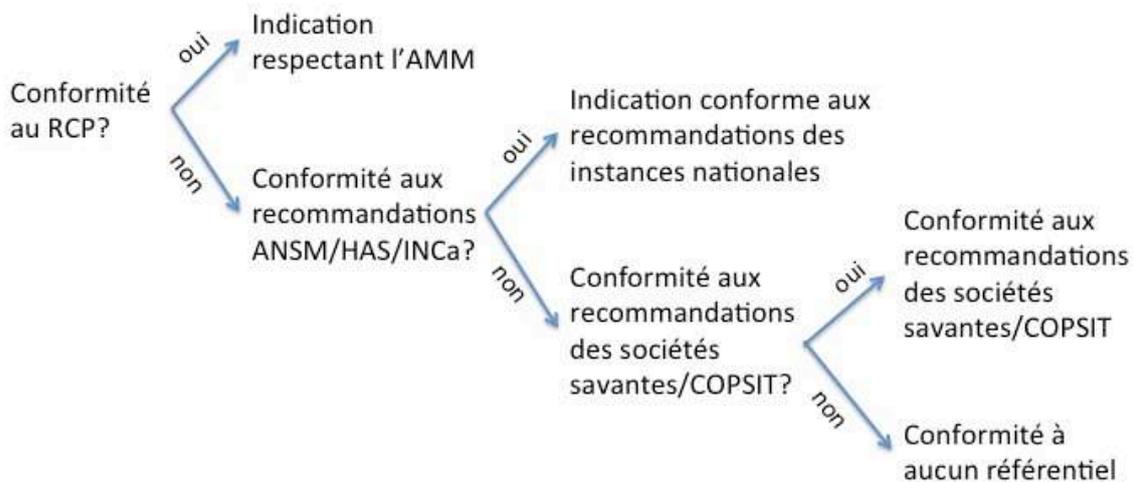


Figure 4 : Arborescence suivie pour juger de la bonne indication des fers IV

❖ Indications mentionnées dans le RCP des 2 spécialités

Cf partie 1.1.5. – « Indications ».

En premier lieu, ce sont les indications mentionnées dans les RCP qui ont servi de référence pour juger du respect ou non de l'indication dans les dossiers médicaux étudiés. En cas de non respect (ou respect partiel) des indications du RCP, la prescription était jugée « hors AMM ».

❖ Recommandations ANSM, HAS, INCa

Dans un deuxième temps, la conformité aux recommandations des agences nationales a été étudiée :

- Il n'existe actuellement aucune recommandation de l'ANSM concernant l'utilisation des fers IV. Seul un point d'information de février 2013 pré-cité [55] concernant l'usage du fer IV chez les patients hémodialysés est présent.
- Il existe des recommandations ciblées émanant de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour des populations souffrant de pathologies précises (Crohn, RCH...) concernant l'usage du fer IV ou la prise en charge de l'anémie ferriprive ou la carence martiale.
- De même, il existe des recommandations ciblées émanant de la Haute Autorité de Santé (HAS) en association avec l'Institut National de Cancer (INCa) pour la prise en charge de l'anémie due aux chimiothérapies dans les cancers colorectaux et de l'estomac.

Cependant, il n'existe pas de recommandations plus larges destinées à éclaircir la place du traitement par fer IV dans la prise en charge des anémies ferriprives (toutes populations confondues).

❖ Recommandations des sociétés savantes

Dans un troisième temps, et en cas de non conformité aux référentiels précédents, c'est vers les recommandations des sociétés savantes que nous nous sommes tournés.

Nous avons donc considéré, pour les dossiers médicaux de l'étude, les différentes recommandations des sociétés savantes suivantes :

- Gynécologie-obstétrique : CNGOF
- Oncologie : EORTC, ASCO/ASH

- Néphrologie : KDIGO
- Hépatogastroentérologie : SNFGE, ECCO, BSG
- Cardiologie : SFC
- Anesthésie-réanimation : SFAR

2.3.4.2. Référentiel pour juger des autres critères

Pour juger les autres critères d'évaluation du bon usage (posologie, mode d'administration), seules les informations contenues dans le RCP ont été retenues.

2.3.5. Déroulement de l'étude

2.3.5.1. Identification des sujets

La première étape de cette étude a été de déterminer quels services allaient être retenus pour cette évaluation du bon usage. Avec l'aide des pharmaciens des PUI, nous avons obtenu les données de consommation des fers. Nous avons sélectionné les 3 services les plus consommateurs de fer sucrose (en l'occurrence il s'agissait de la spécialité FER ACTAVIS® au CHU de Bordeaux sur la période considérée) et les 3 services les plus consommateurs de fer carboxymaltose (FERINJECT®). Parmi eux, seulement 4 services ont été retenus.

Pour le reste de l'identification des sujets au sein de chaque service, cf partie 2.3.2 - « Sources de données ».

2.3.5.2. Elaboration de la grille de lecture des dossiers médicaux

Le support de recueil de l'information (Annexe 2) se présente sous format papier dans l'optique d'être facile à transporter, pour pouvoir être commenté, corrigé et conservé par les cliniciens auxquels il a été soumis. De plus, le recueil des données s'est fait au sein des services pour tous ceux dont la prescription n'était pas informatisée.

En ce qui concerne les données recueillies, chaque information extraite des dossiers médicaux se voulait être utile pour l'exploitation future. Le but étant de recueillir des informations pertinentes pour juger du bon usage ou non de ces spécialités tout en ne recueillant que des informations qui pourraient ensuite être exploitées.

Cette grille de lecture a été élaborée en fonction des 4 services retenus pour l'étude, de façon à ce qu'elle soit adaptée pour des spécialités médicales très différentes. Elle a ensuite été retravaillée plusieurs fois avant utilisation, avec l'aide des cliniciens des services concernés ainsi que plusieurs autres professionnels, chaque personne apportant ses critiques et conseils en fonction de sa spécialité et/ou de son expérience.

2.3.5.3. Mode de recueil des données

Le recueil des données nécessaires à l'évaluation de l'usage des fers IV s'est fait à l'aide du support préalablement établi.

Les données ont été exclusivement obtenues, pour les services informatisés, grâce au dossier patient informatisé sur le logiciel DXCARE® après obtention des autorisations d'accès nécessaires.

Pour les services non informatisés, le recueil s'est fait par lecture et analyse des dossiers papiers. Pour cela, il a fallu contacter les secrétariats des différents services concernés pour avoir la marche à suivre (détermination du numéro d'archivage et des emplacements des dossiers, systèmes de classement des dossiers dans les différentes salles d'archivage) puis les dossiers ont été consultés sur place et les grilles de lecture complétées simultanément.

2.3.5.4. Modalités de gestion des données

Pour chaque dossier, un « numéro patient » a été attribué aléatoirement. Ce numéro permet ensuite de conserver l'anonymat des patients.

Une base de données anonymisée a été créée sur le logiciel EXCEL® version 14.0.0 et complétée à partir de toutes les données recueillies. Celles-ci ont été pré-codées dans la base afin de faciliter l'analyse statistique ultérieure. Des sauvegardes de cette base ont été faites et conservées à des endroits différents, toutes les données ont été effacées à l'issue de l'étude.

2.3.6. Variables d'intérêt, données recueillies

Les différentes données recueillies sont :

- Informations démographiques : sexe, âge, taille, poids, IMC.

- Concernant l'hospitalisation : service d'hospitalisation, date et lieu de début d'hospitalisation, date d'admission dans le service concerné par l'étude, présence ou non d'un transfert, si oui, en provenance du CHU ou hors CHU.

Ces informations ont permis de détecter d'éventuelles administrations de fers avant l'admission dans le service d'intérêt. Ces administrations ont pu être tracées si le patient venait d'un service du CHU de Bordeaux. Ce n'est pas le cas pour les transferts provenant de l'extérieur du CHU, à moins de retrouver des informations dans les courriers de liaison.

- Concernant la recherche d'une éventuelle anémie : le motif principal d'hospitalisation, la recherche d'antécédents pouvant être à l'origine d'une anémie ou d'une carence martiale, les signes cliniques d'une éventuelle anémie et le caractère aigu ou chronique de celle-ci.
- Concernant la spécialité de fer injectable prescrite : le nom de la spécialité et son dosage, les dates de début et de fin de traitement, les posologies initiales et finales ainsi que les fréquences d'administration. Les notions de traitements préalables à base de fer (VO ou IV) sont répertoriées, avec les dates de traitement. La poursuite ou non du traitement par fer IV est aussi notée. Ces informations permettent de préciser si le fer IV fait suite à un traitement par VO en échec ou mal toléré ou pour détecter les éventuels relais de la voie IV à la VO.
- Concernant les modalités d'administration : présence ou non dans le dossier de la traçabilité d'une dose test s'il s'agissait d'une première administration de fer IV, voie d'administration, soluté et volume de dilution, durée et débit d'administration. De plus, il est relevé si la spécialité est fournie par la PUI ou si le patient se l'est procurée en pharmacie d'officine.
- Concernant les indications du fer injectable : l'indication est rarement explicitement écrite dans le dossier médical. Les indications proposées dans la grille de lecture sont

celles disponibles dans les différents RCP des spécialités de fers IV actuellement sur le marché français. L'indication cochée n'est pas celle ayant pu être trouvée dans le dossier médical mais celle qui est jugée adaptée en fonction des différents renseignements présents dans le dossier médical.

- Concernant le reste de la prescription médicale : sont répertoriées seulement les médicaments pouvant avoir un impact sur les saignements (AVK, héparines, antiagrégants plaquettaires, AINS...), les médicaments antianémiques (acide folique, vitamine B12) ou les corticoïdes (pouvant entraîner des ulcères gastro-duodénaux et des saignements digestifs). La co-prescription d'EPO est aussi répertoriée.
- Concernant les résultats biologiques : tous les résultats pouvant confirmer ou infirmer une anémie ferriprive et/ou une carence martiale ont été relevés. Les résultats biologiques enregistrés sont ceux disponibles juste avant la première administration de fer IV. Pour chaque résultat, la date de l'examen est précisée pour pouvoir se situer par rapport à la première administration de fer IV.

2.3.7. Plan d'analyse statistique

Afin de déterminer les services les plus consommateurs de fer IV, une analyse descriptive des données de consommation des différentes spécialités de fers IV et VO sur les années 2011, 2012 et 2013 a été réalisée. Nous avons décidé de comparer les fers administrés par voie IV et ceux par voie orale pour se rendre compte des quantités et des coûts engendrés par ces différentes voies d'administration. Cela permettrait aussi de détecter une éventuelle corrélation entre les variations de consommation de fer IV et de fer VO.

Ensuite, des statistiques descriptives ont été faites (sur la population générale puis sur la population propre à chaque service) sur les différentes données recueillies avec détermination de la moyenne, l'écart-type, le premier quartile, la médiane, le troisième quartile, les valeurs minimum et maximum pour les variables quantitatives ainsi que les fréquences des classes pour les variables qualitatives.

Les fréquences de bon usage ont été analysées service par service, par critère (indication, posologie...) et en suivant l'arborescence décrite plus haut (cf 2.3.4. – « Critères

d'évaluation de l'usage des fers IV »). L'évaluation globale de l'usage des fers IV (tous services confondus) a ensuite été faite.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS®, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North-Carolina, USA).

2.4. Résultats

2.4.1. Services sélectionnés pour l'étude

Nous avons décidé d'axer notre étude sur les 4 services les plus consommateurs de fer IV en 2012. Pour cela, nous voulions avoir aussi bien les services les plus consommateurs de FER ACTAVIS® que les services les plus consommateurs de FERINJECT®.

Nous avons donc pris les 3 services les plus consommateurs de chaque spécialité. Il s'avère que deux services étaient à la fois dans les 3 premiers consommateurs de FER ACTAVIS® mais aussi de FERINJECT® :

FER ACTAVIS®			FERINJECT® (100 mg + 500 mg)		
UF	Service	Unités conso.	UF	Service	Unités conso.
1932 + 1929	<u>Dialyse + unité de dialyse médicalisée</u>	3290	1932 + 1929	<u>Dialyse + unité de dialyse médicalisée</u>	324
1650 + 1660	<u>Gastro-entérologie (B2 + C2)</u>	1347	2832 + 2840	Oncologie (U8) + HDJ Onco. (U2)	72
3143 + 3125 + 3145	Gynécologie-Obs (1 ^{er} Nord, ext gynéco, surveillance cont.)	712	1650 + 1660	<u>Gastro-entérologie (B2 + C2)</u>	12

Services sélectionnés pour l'étude :

UF	Service	Fer Actavis®	Ferinject®	Total
1932 + 1929	<u>Dialyse + unité de dialyse médicalisée</u>	3290	324	3614
1650 + 1660	<u>Gastro-entérologie (B2 + C2)</u>	1347	12	1359
3142 + 3125 + 3145	Gynéco-Obs	712	0	712
2832 + 2840	Oncologie (U8) + HDJ Onco. (U2)	187	72	259

Figure 5 : Système de sélection des services retenus pour l'étude

Les 4 services cliniques retenus pour cette étude sont donc :

- le service de dialyse et l'unité de dialyse médicalisée à l'hôpital Pellegrin (Pel),
- le service d'hépato-gastroentérologie (HGE) (hospitalisation conventionnelle et hospitalisation de jour) à l'hôpital Haut-Lévêque,
- le service de gynécologie-obstétrique (3 UF différentes) (Pel)
- le service d'oncologie médicale (hospitalisation conventionnelle et hospitalisation de jour) à l'hôpital Saint André.

2.4.2. Sélection des dossiers étudiés

Les services de dialyse et d'HGE permettent une prescription informatisée depuis plusieurs années (donc sur l'ensemble de la période étudiée).

La discipline d'oncologie médicale à Saint-André est divisée en plusieurs secteurs : l'unité 8 (U8, UF 2832) et l'unité 2 (U2, UF 2840) qui est un hôpital de jour. L'U8 dispose d'une prescription informatisée mais pas l'U2.

Les services de gynécologie-obstétrique ont mis en place la prescription informatisée à partir de décembre 2012.

2.4.2.1. Pré-sélection par extraction sur DXCARE®

Pour l'ensemble des services dont la prescription est informatisée, l'extraction sur DXCARE® a permis d'obtenir sur le dernier semestre 2012 un total de 4988 unités de fers IV prescrites parmi lesquelles on a pu déterminer :

- 123 dossiers de patients en dialyse
- 105 dossiers de patients en hépato-gastroentérologie
- 39 dossiers de patients en oncologie (seulement issus de l'U8)
- 9 dossiers de patientes en gynécologie-obstétrique (datés de décembre 2012).

Un tirage au sort a eu lieu (logiciel EXCEL®, fonction « ALEA ») pour extraire 20 dossiers médicaux issus des services de dialyse, d'HGE et d'oncologie, soit 60 dossiers médicaux.

2.4.2.2. Pré-sélection par extraction de données issues du PMSI

Pour le service de gynécologie, l'extraction via DXCARE n'a permis de ramener que 9 dossiers de patientes. Dans le but de gagner du temps et d'axer nos recherches sur les dossiers susceptibles de contenir du fer, nous avons fait appel au SIM afin de procéder à une extraction du PMSI.

Nos recherches se sont focalisées sur l'UF 3143 (Gynécologie 1^{er} Nord, l'UF de gynécologie la plus consommatrice de fer IV), sur la période retenue (séjours commençant ou finissant entre le 01/07/2012 et le 31/12/2012) et sur une sélection de diagnostics pouvant entraîner la prescription de fer IV. Les diagnostics sont codés par la CIM10 (Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes). L'analyse a porté sur 277 diagnostics, retenus comme étant susceptibles d'entraîner l'utilisation de fer IV, seuls les diagnostics principaux (DP) ont été recherchés.

L'extraction du PMSI a retrouvé 284 patientes pour un total de 373 séjours parmi 750 patientes hospitalisées pendant cette période (correspondant à 936 séjours).

Sur ces 284 patientes, les numéros d'archivage des dossiers ont été recherchés aléatoirement pour 104 patientes. Ces 104 patientes ont été hospitalisées dans 3 secteurs différents (secteurs B, C et G), correspondant à 3 chefs de services différents, 3 secrétariats médicaux différents et des salles d'archivages de dossiers distinctes (quelques dossiers étaient partis au bâtiment central des Archives situé à l'hôpital Xavier Arnozan).

Parmi ces 104 dossiers papier recherchés :

- 10 dossiers étaient introuvables (mal rangés ou en cours d'utilisation),
- 11 dossiers contenaient au moins une prescription de fer IV administré à l'hôpital,
- 1 dossier contenait une prescription de FERINJECT® pratiquée à domicile (dossier non retenu),
- 13 dossiers contenaient seulement des prescriptions de fer par voie orale,
- 69 dossiers ne contenaient pas de trace d'administration de fer IV (pas d'utilisation ou utilisation non tracée dans le dossier) ou de fer VO.

2.4.3. Caractéristiques de la population générale

Un total de 80 dossiers médicaux a été retenu pour l'étude (Tableau 7).

La population est majoritairement composée de femmes (61% de femmes, 39% d'hommes). La moyenne d'âge générale de la population est de 51,5 ans [IC95% 47,2-55,7], avec une moyenne de 59 ans chez les hommes [IC95% 53,3-64,8] et de 47 ans chez les femmes [IC95% 41,0-52,4]. La taille moyenne de la population étudiée est de 168 cm, le poids moyen est de 66 kg. La population générale est de corpulence normale avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen à 23,5 kg/m².

Tableau 7 : Caractéristiques de la population générale

	Nombre total (%)	Moyenne [IC95%]	Ecart-type	Médiane	Q1-Q3	Min-Max
Age (ans)	80 (100)	51,5 [47,2-55,7]	19,1	53,5	35,5-64,5	19-87
Hommes	31 (38,7)	59,0 [53,3-64,8]	15,6	57	51-65	25-87
Femmes	49 (61,3)	46,7 [41,0-52,4]	19,7	44	31-61	19-86
Taille (cm)	65 (81,3)	167,6 [165,6-169,6]	8,1	168	163-173	150-189
Poids (kg)	70 (87,5)	66,0 [62,3-69,6]	15,4	64,5	58-73	37-145
IMC (kg/m²)	65 (81,3)	23,5 [22,2-24,8]	5,3	22,8	20,1-26,0	13,8-40,4
< 18 (Maigreur)	9 (11,3)					
[18-25[(Normal)	34 (42,5)					
[25-30[(Surpoids)	16 (20,0)					
[30-40[(Obésité)	5 (6,3)					
≥ 40 (Obésité morbide)	1 (1,3)					

D'autres informations utiles à l'analyse ont été relevées (Tableau 8). Ainsi, plus de la moitié des patients étaient hospitalisés pour une séance de dialyse ou une prise en charge de leur pathologie cancéreuse. Parmi les patients tirés au sort, environ un tiers avait pour antécédent un cancer, un quart une Insuffisance Rénale Chronique (IRC) hémodialysée, 13% une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) et 14% des ménométrorragies en lien avec les services sélectionnés pour l'étude. Un peu moins de la moitié des patients présentaient des signes cliniques d'anémie et 39% avaient un traitement concomitant par EPO. De plus, 28% des patients avaient eu une transfusion de culots globulaires dans les 15 jours autour de la première administration de fer IV.

Tableau 8 : Motif d'hospitalisation, antécédents et signes cliniques d'anémie

	Fréquence (%)	Fréquence cumulée	Pourcentage cumulé
Motif d'hospitalisation			
Séance de dialyse	21 (26,3)	21	26,3
Cure de chimiothérapie	9 (11,3)	30	37,5
Autre PEC cancéreuse	16 (20,0)	46	57,5
Rechute MICI, cure de REMICADE®	10 (12,5)	56	70,0
Bilan nutritionnel	7 (8,8)	63	78,8
Méno/métrorragies	11 (13,8)	74	92,0
Autres	9 (11,3)	83	103,3
Antécédents			
Pas d'antécédent	9 (11,3)	9	11,3
Saignements chroniques gynécologiques	13 (16,3)	22	27,5
Saignements chroniques digestifs	6 (7,5)	28	35,0
Cancer ORL	9 (11,3)	37	46,3
Cancer digestif	14 (17,5)	51	63,8
Cancer sein, prostate, gynécologique	8 (10,0)	59	73,8
Cancer hématologique	1 (1,3)	60	75,0
Autres cancers	5 (6,3)	65	81,3
IRC terminale sous dialyse	19 (23,8)	84	105,0
MICI	11 (13,8)	95	118,8
Résection digestive	8 (10,0)	103	128,8
Autre	2 (2,5)	105	131,3
En cas d'antécédents de cancers, présence de métastases	17 (45,9)		
Signes cliniques d'anémie			
Absents	42 (52,7)	42	52,5
Présents	38 (47,5)	80	100,0
Autres médicaments pris			
AVK	7 (8,8)	7	8,8
Héparines	7 (8,8)	14	17,5
Antithrombotiques injectables	5 (6,3)	19	23,8
Anticoagulants oraux	0 (0,0)	19	23,8
Antiagrégants plaquettaires	13 (16,3)	32	40,0
Autres médicaments de l'anémie (Spéciafoldine®, vit. B12)	3 (3,8)	35	43,8
AINS ou COXIBs	1 (1,25)	36	45,0
Corticoïdes	10 (12,5)	46	57,5
Traitement concomitant par EPO			
Oui	28	28	35
Non ou non précisé	52	80	100,0
Transfusion sanguine dans les 15 j autour de l'administration de fer IV			
Oui	22	22	27,5
Non ou non précisé	58	80	100,0

2.4.4. Données liées à la prescription

Le tableau 9 résume les données concernant la spécialité de fer utilisée ainsi que les traitements par fer précédant ou suivant l'administration IV étudiée. Ainsi, 95% des dossiers concernent le fer saccharose. Dans 75% des cas, il n'y avait pas eu de traitement préalable en fer et dans 66% des cas, le traitement par fer IV n'est pas poursuivi.

Tableau 9 : Caractéristiques du traitement par fer

	Fréquence (%)	Fréquence cumulée	Pourcentage cumulé
Spécialité de fer IV			
FER ACTAVIS® 100mg	76 (95)	76	95
FERINJECT® 500mg	1 (1,25)	77	96,3
FERINJECT 100mg	3 (3,75)	80	100,0
Traitement préalable en fer			
Non précisé ou absent	60 (75)	60	75
Fer VO seul	13 (16,3)	73	91,3
Fer IV seul	6 (7,5)	79	98,8
Fer VO + fer IV	1 (1,3)	80	100,0
Poursuite du traitement par fer IV			
Non précisé ou pas de poursuite	53 (66,3)	53	66,3
Poursuite lors d'une prochaine hospitalisation au CHU de Bordeaux	24 (30,0)	77	96,3
Poursuite en ambulatoire	3 (3,8)	80	100,0

Quant aux modalités d'administration (Tableau 10), on voit que dans 90% des cas, la voie d'administration est respectée (10% d'informations manquantes), que le soluté de dilution utilisé est le bon dans 85% des cas (15% d'informations manquantes). Dans 71% des dossiers, le volume de dilution recommandé est respecté, il ne l'est pas dans 14% des cas (15% d'informations manquantes). La durée et le débit de perfusion sont globalement respectés puisqu'on observe 5% et 3,8% respectivement de pratiques considérées comme « hors AMM ».

Tableau 10 : Respect des modalités d'administration

	Fréquence (%)	AMM respectée	Information manquante	Hors AMM
Respect de la voie d'administration				
FERINJECT®	4 (5,0)	4 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FER ACTAVIS®	76 (95,0)	68 (85,0)	8 (10,0)	0 (0,0)
Respect du soluté de dilution				
FERINJECT®	4 (5,0)	4 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FER ACTAVIS®	76 (95,0)	64 (80,0)	12 (15,0)	0 (0,0)
Respect du volume de dilution				
FERINJECT®	4 (5,0)	4 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FER ACTAVIS®	76 (95,0)	53 (66,3)	12 (15,0)	11 (13,8)
Respect de la durée d'administration				
FERINJECT®	4 (5,0)	NA*	NA	NA
FER ACTAVIS®	76 (95,0)	64 (80,0)	8 (10,0)	4 (5,0)
Respect du débit d'administration				
FERINJECT®	4 (5,6)	NA	NA	NA
FER ACTAVIS®	76 (94,4)	61 (76,3)	12 (15,0)	3 (3,8)

*NA = Non applicable, le FERINJECT® n'est pas perfusé dans ces cas donc il n'y a pas de durée et de débit d'administration

2.4.5. Données détaillées pour chaque service

2.4.5.1. Service de dialyse

❖ Caractéristiques de la population

Vingt dossiers ont été étudiés dont 11 d'hommes (55%) et 9 de femmes (45%) (Tableau 11). L'âge moyen des patients hémodialysés est de 70 ans, la taille moyenne est de 166 cm pour 71 kg. L'IMC moyen est de 26,6 kg/m².

Tableau 11 : Caractéristiques de la population du service de dialyse

	Données manquantes (%)	Moyenne [IC95 %]	Ecart-type	Médiane	Q1-Q3	Min-Max
Age (années)	0 (0)	69,7 [62,7-76,6]	14,9	71,5	56-84,5	43-87
Taille (cm)	5 (25)	165,7 [159,2-170,1]	9,8	165	158-168	152-189
Poids (kg)	0 (0)	71 [62,3-79,8]	18,6	68	62,5-72,5	55-145
IMC (kg/m ²)	5 (25)	26,6 [23,7-29,5]	5,3	25,5	22,9-28,3	19,5-40,4

❖ Evaluation de l'indication de prescription

Le tableau 12 résume les conclusions sur le respect de l'indication de prescription faites pour le service de dialyse.

Tableau 12 : Evaluation de l'indication de prescription en service de dialyse

Spécialité	Nombre de dossiers (%)	Respect des indications de l'AMM	Sinon, respect société savante	Pas de respect des indications de l'AMM ou des sociétés savantes
FER ACTAVIS®	19 (95)	2 (10,5)	12 (63,1)	5 (25)
FERINJECT®	1 (5)	1 (100)	-	-

On voit que 10,5% des dossiers respectent les indications de l'AMM et parmi ceux non conformes à l'AMM, 63,1% le sont aux recommandations des sociétés savantes :

- *Analyse des prescriptions « hors AMM » :*

FER ACTAVIS® : extrait du RCP : « 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 ». Parmi les 19 dossiers étudiés, pour 17 dossiers (89%), il n'y a aucune trace dans le dossier médical d'un éventuel traitement préalable par voie orale.

- *Analyse des prescriptions « hors recommandations » :*

FER ACTAVIS® : sur les 17 dossiers qui ne respectent pas les indications de l'AMM, 12 respectent les recommandations de la KDIGO : « pour les patients sous ASE dont une

augmentation du taux d'Hb ou une diminution de la posologie d'ASE est souhaitée et si le CST est inférieur à 30% et la ferritinémie inférieure à 500 ng/mL, alors l'utilisation de fer IV est préconisée ». Sur les 5 dossiers ne respectant pas ses recommandations :

- 1 ne comporte pas de dosage du CST et de la ferritine
- 2 dossiers où le CST est > à 30%
- 1 dossier où la ferritine est > à 500 ng/mL
- 1 dossier où le CST est > 30% et la ferritine est > à 500ng/mL

2.4.5.2. Service d'hépto-gastroentérologie

❖ Caractéristiques de la population

Vingt dossiers ont été étudiés avec 9 hommes (45%) et 11 femmes (55%) incluses (Tableau 13). L'âge moyen de la population étudiée dans ce service est de 44 ans. La taille, le poids et l'IMC moyens sont de 168 cm, 62 kg et 21,9 kg/m².

Tableau 13 : Caractéristiques de la population du service d'hépto gastroentérologie

	Données manquantes (%)	Moyenne [IC95 %]	Ecart-type	Médiane	Q1-Q3	Min-Max
Age (années)	0 (0)	43,8 [37,5-50,0]	13,4	43,5	33,5-57	20-62
Taille (cm)	0 (0)	168,4 [165,5-171,2]	6,2	170	164,5-173	157-178
Poids (kg)	0 (0)	62,0 [55,5-68,5]	14,0	61	49-72	43-94
IMC (kg/m²)	0 (0)	21,9 [19,6-24,3]	5,0	21,7	18,2-25,2	13,8-34,3

❖ Evaluation de l'indication de prescription

Le tableau 14 répertorie les différents résultats obtenus en hépto-gastroentérologie concernant l'évaluation de l'indication de prescription :

Tableau 14 : Evaluation de l'indication de prescription en service d'hépatogastroentérologie

Spécialité	Nombre de dossiers (%)	Respect des indications de l'AMM	Sinon, respect société savante (HAS)	Pas de respect des indications de l'AMM ou des recommandations
FER ACTAVIS®	20 (100)	1 (5)	0 (0)	19 (95)
FERINJECT®	0 (0)	-	-	-

- *Analyse des prescriptions « hors AMM » :*

FER ACTAVIS® : extrait du RCP : « En traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb <10,5g/100mL) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin (MICI) lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté ». Sur les 20 dossiers analysés, 19 dossiers (95%) ne respectent pas cette indication parmi lesquels :

- 7 dossiers concernaient des patients qui ne présentaient pas d'anémie
- 2 dossiers concernaient une anémie mais sans carence martiale
- 1 dossier pour lequel aucun bilan martial n'a été retrouvé
- 7 dossiers où une anémie était présente mais où le taux d'Hb était > 10,5 g/dL
- 2 dossiers où il n'a pas été retrouvé de trace d'un traitement de fer par VO alors qu'il aurait pu être prescrit (prise d'autres médicaments par VO donc voie d'administration possible).

- *Analyse des prescriptions « hors recommandations » :*

Recommandations de la HAS en ce qui concerne les maladies de Crohn et la RCH : « L'anémie par carence martiale, associée ou non à une composante inflammatoire, nécessite un traitement de suppléance par fer sous forme orale. Une hospitalisation peut être nécessaire lorsque la voie intraveineuse est justifiée (en cas de carence majeure ou mal supportée et/ou d'intolérance au fer per os)».

Sur les 19 dossiers considérés « hors AMM », 11 concernent des patients pris en charge pour maladie de Crohn ou RCH et aucun n'est considéré comme respectant les recommandations de la HAS car :

- 4 dossiers concernaient des patients qui ne présentaient pas d'anémie (mais un avait une carence martiale)
- 1 dossier où il n'a pas été retrouvé de trace de traitement préalable par VO
- 1 dossier où une anémie était présente mais sans carence martiale

- 1 dossier où il n'a pas été retrouvé de bilan martial ni de traitement préalable par VO
- 4 dossiers pour lesquels il n'a pas été retrouvé de trace de traitement préalable par VO ni de signe clinique d'anémie noté dans le dossier.

Il reste 8 dossiers hors MICI pour lesquels il n'y a pas de recommandation de la HAS. Si l'on regarde les recommandations des sociétés savantes, on voit que le traitement de 1^{ère} intention reste toujours le fer *per os* et ce n'est qu'en cas d'intolérance et d'inefficacité que le fer IV doit être utilisé (cf recommandations de la BSP pour la population générale ou les populations particulières). Or, pour ces 8 dossiers, il n'y a pas de carence martiale ou encore il n'y a aucune trace du traitement préalable par fer VO. Ces dossiers sont donc considérés « hors AMM, hors recommandation ».

2.4.5.3. Service d'oncologie

❖ Caractéristiques de la population

Vingt dossiers ont été étudiés dont 11 d'hommes (55%) et 9 de femmes (45%) (Tableau 15). L'âge moyen des patients hospitalisés en cancérologie était de 57 ans, la taille moyenne est de 170 cm tandis que le poids moyen est de 65 kg (IMC moyen = 22,4 kg/m²).

Tableau 15 : Caractéristiques de la population du service d'oncologie

	Données manquantes (%)	Moyenne [IC95%]	Ecart-type	Médiane	Q1-Q3	Min-Max
Age (années)	0 (0)	58,6 [53,0-64,1]	11,9	59,5	52,5-65	25-79
Taille (cm)	0 (0)	170,0 [166,0-174,0]	8,6	170,5	166,0-174,5	150-186
Poids (kg)	0 (0)	64,6 [58,7-70,5]	12,7	64	57-73,5	37-89
IMC (kg/m²)	0 (0)	22,4 [20,1-24,6]	4,7	21,5	19,9-24,8	14-34,4

❖ Evaluation de l'indication de prescription

Le tableau 16 rassemble les données concernant le respect des indications de l'AMM dans le service d'oncologie.

Tableau 16 : Evaluation de l'indication de prescription en service d'oncologie

Spécialité	Nombre de dossiers (%)	Respect des indications de l'AMM	Sinon, respect société savante	Pas de respect des indications de l'AMM ou des recommandations
FER ACTAVIS®	17 (85)	5 (29,4)	10 (83,3)	2 (10)
FERINJECT®	3 (15)	1 (33,3)	2 (100)	-

- *Analyse des prescriptions « hors AMM » :*

FER ACTAVIS® : Il n'existe pas d'indication spécifique d'une prise en charge en oncologie. La seule indication qui pourrait correspondre aux patients d'oncologie est « En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale ». Sur les 17 dossiers, 5 dossiers correspondent à une prise en charge post-opératoire avec une prise par voie orale non possible. Pour les 12 autres dossiers, aucune indication du RCP ne peut correspondre car ces indications sont limitées et concernent les patients dialysés ou ayant une MICI.

FERINJECT® : Sur les 3 dossiers étudiés, 2 ne respectent pas l'AMM (« FERINJECT® est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées. Le diagnostic de la carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés. ») car on ne retrouve pas de trace de traitement par voie orale dans le dossier. Or, pour ces patients, les prises par voie orale sont possibles car ils prennent d'autres médicaments par voie orale.

- *Analyse des prescriptions « hors recommandations » :*

Recommandations : « En cas de traitement par chimiothérapie, les carences fonctionnelles en fer doivent être corrigées par supplémentation en fer par voie IV. Si traitement par ASE, recommandations de co-prescription de fer IV (qui augmente la réponse aux ASE). Quand c'est indiqué biologiquement (déplétion en fer), l'utilisation du fer peut aider à diminuer les besoins en ASE, améliorer les symptômes chez les patients ». Deux dossiers ne respectent pas ces recommandations dont un où il n'y a pas de bilan martial

retrouvé dans le dossier et un où il n'y a pas d'anémie (et absence de mention de traitement par ASE dans ces 2 dossiers).

2.4.5.4. Service de gynécologie

❖ Caractéristiques de la population

Vingt dossiers ont été étudiés, tous appartenant à des femmes. L'âge moyen des patientes dont les dossiers ont été étudiés est de 34 ans. La taille moyenne est de 166 cm et le poids moyen est 66,5 kg (IMC moyen = 24,2 kg/m²).

Tableau 17 : Caractéristiques de la population du service de gynécologie

	Données manquantes (%)	Moyenne [IC95%]	Ecart-type	Médiane	Q1-Q3	Min-Max
Age (années)	0 (0)	34,0 [27,5-40,5]	13,9	31,5	24,5-41,5	19-81
Taille (cm)	10 (50)	165,9 [161,4-170,4]	7,3	165,5	159-170	156-178
Poids (kg)	10 (50)	66,5 [55,4-77,6]	15,5	63	58-75	50-101
IMC (kg/m²)	10 (50)	24,2 [20,3-28,0]	5,4	23,7	20,2-26,0	17,7-34,9

❖ Evaluation de l'indication de prescription en service de gynécologie

Le tableau 18 ci-dessous compile les conclusions tirées à partir de l'étude des 20 dossiers des services de gynécologie.

Tableau 18 : Evaluation de l'indication de prescription en service de gynécologie

Spécialité	Nombre de dossiers (%)	Respect des indications de l'AMM	Sinon, respect société savante	Pas de respect des indications de l'AMM ou des recommandations
FER ACTAVIS®	20 (100)	2 (0)	18 (100)	0 (0)
FERINJECT®	0 (0)	-	-	-

- *Analyse des prescriptions « hors AMM » :*

Pour les dossiers de gynécologie, là encore, la seule indication qui pourrait correspondre aux patientes prises en charge est : « En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale » ou encore « Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer ». Parmi les 20 dossiers, 9 dossiers correspondent à des femmes ayant subi des interventions chirurgicales et 7 correspondent à des fausses-couches hémorragiques ou à des hémorragies de la délivrance (anémies massives aiguës) et 4 correspondent à des ménométrorragies chroniques. Cependant, aucun dossier ne respecte l'AMM car dans tous les cas, la prise de fer par voie orale semble possible et/ou il n'y a pas eu de bilan martial.

- *Analyse des prescriptions « hors recommandations » :*

Tous les dossiers respectent les recommandations du CNGOF : « dans les formes graves (de ménométrorragies) avec anémie sévère, l'hospitalisation est nécessaire avec éventuelle transfusion sanguine ou administration IV de fer ».

2.4.5.5. Evaluation globale de l'usage des fers IV

Après avoir détaillé les résultats pour chaque service, voyons ce qu'il en est lorsque l'on additionne les résultats des 4 services de l'étude. Le tableau 19 donne les chiffres obtenus après analyse des 80 dossiers de l'étude.

Tableau 19 : Evaluation globale de l'indication de prescription

Spécialité	Nombre de dossiers (%)	Respect des indications de l'AMM (%)	Sinon, respect société savante (% restant)	Pas de respect des indications de l'AMM ou des recommandations
FER ACTAVIS®	76 (95)	10 (12,5)	40 (60,6)	26 (34,2)
FERINJECT®	4 (5)	2 (50)	2 (100)	0 (0)
TOTAL	80 (100)	12 (15)	42 (61,8)	26 (32,5)

Sur les 80 dossiers de l'étude, 12 dossiers sont considérés comme ayant une indication conforme aux RCP des produits étudiés. Parmi les dossiers restant, 42 sont conformes aux recommandations nationales/internationales ou aux recommandations des sociétés savantes. Il reste donc 26 dossiers considérés comme « hors AMM, hors recommandations ».

2.5.Discussion

2.5.1. Avantages et limites de cette étude

2.5.1.1. Avantages

- Puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective faite à partir des dossiers médicaux, il n'existe pas de biais de prescription ou de mémorisation.
- L'étude sur dossier médical permet une vision de la pratique réelle tandis qu'un interrogatoire des médecins aurait pu entraîner un biais lié à l'enquêteur ou une possible distorsion de la réalité de prescription par souci de bonne conformité aux recommandations.

2.5.1.2. Limites

- Seulement deux spécialités de fer IV sont proposées au CHU donc les médecins sont soumis à cette contrainte. Aucune commande hors marché d'une autre spécialité de fer n'a été faite en 2012.
- Ces 2 spécialités font partie de la dotation globale des services (ils ne sont pas tracés nominativement) donc un travail d'investigation a été nécessaire pour remonter jusqu'aux patients ayant été traités par ces médicaments.
- Des difficultés ont été rencontrées pour avoir accès aux dossiers papiers des services de chirurgie gynécologique.
- Les services sélectionnés pour l'étude sont les plus consommateurs de fer IV au CHU donc peut être ceux qui prescrivent et administrent le mieux le fer injectable. L'échantillon ne serait alors peut être pas représentatif des pratiques du CHU donc il existerait un possible biais de sélection.
- Pour le service non informatisé, la pré-sélection des dossiers s'est faite grâce à une extraction du PMSI donc il existe un biais de sélection puisque cela ne couvre pas toutes les prescriptions de fer (notamment les prescriptions hors AMM) et inversement, tous les diagnostics sélectionnés ne conduisent pas à une prescription de fer IV.

- Pour les services informatisés, la présélection des dossiers s'est faite grâce au logiciel de prescription, donc on n'a pas pris en compte les éventuelles administrations de fers qui n'ont pas été prescrites informatiquement (possible existence d'une prescription écrite sur papier ou d'une prescription faite oralement, ou encore d'une prescription ambulatoire ou faite préalablement dans un autre établissement de santé).
- Les dossiers consultés pouvaient ne pas contenir toute l'information disponible au prescripteur (dossiers incomplets).
- Difficultés pour savoir sur quel(s) référentiel(s) s'appuyer pour évaluer « le bon usage » (multiplicité des référentiels en fonctions des spécialités ou des pathologies traitées).

2.5.2. Le nombre de sujets

L'objectif fixé de 80 dossiers pour cette étude a pu être respecté.

Pour la gynécologie, la présélection des dossiers via l'extraction du PMSI n'était pas suffisamment ciblée puisque 38% des patientes (284/750) vues dans ce service sur cette période donnée ont été retenues par l'extraction informatique. Ensuite, la difficulté majeure a été de savoir où trouver les dossiers, car contrairement à ce qui était attendu, l'UF de gynécologie retenue (UF 3143) représentait « la chirurgie gynécologique » dans son ensemble (allant de l'obstétrique à la prise en charge des cancers gynécologiques). Cela impliquait donc 3 services différents donc 3 secrétariats différents et 3 lieux d'archivage différents. Ainsi, 104 dossiers ont pu être étudiés et 11 ont été retenus par ce biais, soit seulement 10,6% des dossiers analysés. Les 9 autres dossiers retenus l'ont été grâce à la requête sur DXCARE® car il s'agissait de dossiers où la prescription était informatisée (patientes hospitalisées en décembre 2012, date de la mise en place de la prescription informatisée dans ces services).

2.5.3. Analyse statistique

Après réflexion, le parti a été pris de faire une analyse statistique descriptive sans évaluation de distributions conjointes de variables. Il nous semblait que l'analyse univariée puis multivariée ne serait pas pertinente étant donné l'effectif des dossiers évalués ainsi que de la disparité des services dans lesquels l'étude a été menée. En effet, les populations sont

très différentes (sexe, âge, comorbidités...) et les utilisations du fers variées, selon des référentiels différents. Ce type d'analyse n'a de sens qu'en cas de groupes à caractéristiques étudiées en nombre relativement limité ou d'effectifs suffisamment élevés.

2.5.4. Méthode d'évaluation du bon usage

La méthode d'évaluation du bon usage s'est basée sur les RCP des 2 spécialités incluses dans l'étude ainsi que sur les recommandations des sociétés savantes des spécialités concernées. L'utilisation d'un score de bon usage (comme il en existe par exemple pour évaluer l'usage des antibiotiques⁸) n'a pas été possible pour cette étude étant donné qu'il n'existe aucun score pour évaluer l'usage des fers IV. De plus, la création d'un score nécessite une validation préalable qui serait sortie du champ du travail présenté (avec participation en particulier de professionnels qui ont l'habitude d'utiliser ces médicaments et qui proviennent de divers horizons pour que le score puisse s'appliquer à toutes les spécialités médico-chirurgicales).

2.5.5. Commentaires sur les résultats

2.5.5.1. Sélection des services

Etant donné qu'il nous paraissait intéressant d'étudier le bon usage du FERINJECT®, et comme cette spécialité est proportionnellement beaucoup moins utilisée que le FERACTAVIS®, la sélection des services ne s'est pas faite sur la consommation globale de fers IV tous confondus. Nous avons donc compilé les services les plus consommateurs de fer sucrose et les services les plus consommateurs de carboxymaltose ferrique (FERINJECT®) afin que l'étude puisse se faire sur les 2 spécialités. Cependant, sur les 80 dossiers étudiés, seulement 4 (5%) concernent le FERINJECT®. Cela est dû au fait que, pour le service d'oncologie médicale (2^{ème} service consommateur de FERINJECT® du CHU), on s'attendait à obtenir plus de dossiers concernant le FERINJECT® mais cela n'a pas pu être le cas car la consommation provient essentiellement de l'HDJ d'oncologie, et les prescriptions dans ce

⁸ Score IAT (Index d'Adéquation Thérapeutique) : Score de 0 à 11 permettant d'évaluer le bon usage des antibiotiques.

service ne se font pas sur DXCARE® mais sur support papier. Les dossiers de l'HDJ n'ont donc pas été extraits via la requête DXCARE® et n'ont pas pu être étudiés. Pour pouvoir identifier les patients recevant des fers IV dans ce service, nous avons émis l'idée de procéder par recherche de codes CIM10 et extraction du PMSI, comme pour le service de gynécologie. Malheureusement, ceci n'était pas possible non plus car les actes ne sont pas codés lors d'une hospitalisation en HDJ, le financement de ces services n'étant assuré que grâce à des forfaits globaux. En dépit de cela, nous avons décidé de poursuivre l'étude des dossiers médicaux d'oncologie (U8) comme le prévoyait le protocole initialement écrit.

Il était souhaitable malgré tout d'étudier plus complètement l'usage du FERINJECT® provenant de l'HDJ d'oncologie. C'est pourquoi nous avons trouvé un autre moyen d'extraire les dossiers des patients traités par du FERINJECT® en HDJ d'oncologie : dans ce service où la prescription n'est pas informatisée et dont le codage des actes n'est pas disponible (forfait global de prise en charge), le seul moyen pour remonter aux patients était de procéder à une recherche par mots clés dans les courriers des médecins. Avec l'aide de la DSI (Direction du Service Informatique) du CHU de Bordeaux, cette recherche par mots clés a été possible et appliquée aux courriers des médecins enregistrés sur DXCARE®.

2.5.5.2. Caractéristiques de la population générale

Les principaux motifs d'hospitalisation sont fonction des 4 services retenus pour l'étude. Le pourcentage cumulé est supérieur à 100% car certains patients ont été hospitalisés pour plusieurs motifs. De même pour les antécédents médico-chirurgicaux qui permettent de se faire une idée sur le type de population traitée. Les échantillons de chaque service sont homogènes en ce qui concerne le ratio homme-femme sauf pour le service de gynécologie où, bien sûr, seulement des femmes sont prises en charge. La moyenne d'âge varie d'un service à l'autre avec une population jeune en gynécologie (34 ans en moyenne) et plus âgée en dialyse (70 ans en moyenne).

On remarque que 53% des patients ont reçu des injections de fer IV alors qu'ils ne présentaient aucun signe clinique d'anémie rapporté au dossier médical. Cela peut être en partie expliqué par une co-prescription d'ASE dans les services de dialyse et d'oncologie (35% des dossiers présentaient une co-prescription d'EPO).

Pour 75% des malades, il n'y a pas eu de traitement préalable par fer, que ce soit une précédente cure IV ou un traitement par voie orale (ou cela n'a pas été mentionné dans le dossier médical).

Dans 66% des cas, il n'y avait pas de renouvellement du traitement par fer IV sur la période d'étude car il s'agissait d'une supplémentation brève pour recharger les réserves en fer (c'est le cas notamment des patients pris en charge pour rechute de MICI ou encore pour les femmes hospitalisées en gynécologie pour anémies profondes après ménométrorragies massives et/ou prolongées). Au contraire, il s'agissait d'un traitement chronique administré aux patients hémodialysés très régulièrement (dosage en fonction de leurs valeurs biologiques).

2.5.5.3. Modalités d'administration

En ce qui concerne les voies d'administrations, il y a un respect strict de l'AMM puisque le FERINJECT® était toujours administré en IV lente et le FER ACTAVIS® en perfusion IV® ou directement dans le circuit de dialyse chez les patients hémodialysés.

Le soluté de dilution utilisé (lorsqu'il était précisé) était toujours du NaCl à 0,9%, comme le recommande le RCP du FER ACTAVIS®. Le volume de dilution utilisé variait de 15 mL (seulement dans le cas de la dialyse, avant injection dans le dialyseur), à 300 mL. Mais ce volume de dilution est à rapprocher de la posologie de fer injectée. Le RCP du FER ACTAVIS® recommande une dilution de 100 mg de fer dans maximum 100 mL de NaCl 0,9%. Or, dans 11 cas (13,8%), tous en hépato-gastroentérologie, le volume de dilution était élevé par rapport aux recommandations (100 ou 200 mg dilués dans 250 mL). La posologie maximale en une prise était toujours respectée (maximum 300 mg de FER ACTAVIS® en une perfusion et maximum 1000 mg/j de FERINJECT®).

Le débit de perfusion était respecté dans l'ensemble : seulement 3 dossiers (3,8%) rapportent des débits de perfusion trop élevés (débit minimum relevé = 0,17 mL/min, débit maximum relevé = 5 mL/min pour un débit maximum limité à 3,5 mL/min dans le RCP).

Aucune injection préalable d'un petit volume test pour évaluer la survenue éventuelle d'une réaction anaphylactique n'apparaît dans les dossiers médicaux consultés. Cette disposition, nécessaire en cas de traitement par FERRISAT®, n'est pas obligatoire pour les autres spécialités de fer IV. Par contre, la surveillance durant la perfusion (température, tension artérielle et fréquence cardiaque notés avant la perfusion, 5 min après le branchement

de la perfusion puis toutes les 30 min) était parfois notée dans le dossier des patients (notamment en gynécologie).

2.5.5.4. Respect de l'indication

Dans seulement 15% des cas, l'indication de prescription du fer IV respecte l'AMM (12 dossiers sur 80). On se demande alors si les indications des RCP ne sont pas trop restreintes par rapport à l'usage réel qui est fait du fer. En effet, il n'est pas étonnant de constater beaucoup de prescriptions considérées comme « hors AMM » lorsque l'on voit que les indications du FER ACTAVIS® se limitent à la prise en charge du patient hémodialysé, en pré-opératoire (don du sang autologue), en post-opératoire immédiat (si VO impossible) ou dans la prise en charge des patients atteints de MICI.

Parmi les dossiers ne respectant pas l'AMM, il s'agissait le plus souvent de traitement par fer IV alors qu'il n'y avait pas d'anémie, ou pas de bilan martial, ou une anémie sans carence martiale ou encore pas de justification dans le dossier médical d'un traitement antérieur par VO qui aurait pu être inefficace ou mal toléré.

De plus, parmi les 68 dossiers considérés comme présentant une indication de prescription hors AMM, 42 dossiers (62% des dossiers restants) respectent les recommandations des sociétés savantes (lorsqu'il en existe). Cela nous confirme que, dans la plupart des cas, ce ne sont pas les indications de l'AMM qui sont suivies par le clinicien, mais bien les recommandations des sociétés savantes. Cela ne doit pas surprendre puisque les cliniciens ne savent en général pas la spécialité de fer sucrose disponible au CHU (variable selon les changements de marché). Cette ignorance est compréhensible car quand les médecins prescrivent du fer IV sur DXCARE®, il apparaît à l'écran « fer IV (VENOFER) » parmi les intitulés permettant de prescrire du fer. Pourtant, ce n'est pas le VENOFER® qui sera fourni au service par la PUI mais bien du FER ACTAVIS®. Au total, 32,5% des dossiers étudiés ne respectent ni les indications de l'AMM ni les recommandations des sociétés savantes.

2.5.6. Perspectives, ouvertures

La requête faite par la DSI pour retrouver des mots clés dans les courriers des médecins enregistrés sur DXCARE® n'a pas été exploitée au cours de cette étude. Or, ce type

de requête, récemment mis en place, est très intéressant pour mener des études sur des spécialités pharmaceutiques non prescrites nominativement et assez peu utilisées. C'est aussi le cas pour des diagnostics de pathologies peu fréquentes.

Il faut noter que l'intégralité des courriers des médecins n'était pas encore répertoriée dans la base (infocentre) de la DSI au moment de la requête. Par contre, pour l'UF 2840 (HDJ oncologie), les courriers médecins étaient presque tous récupérés dans cet infocentre (soit 97% des courriers disponibles dans DXCARE®).

La recherche de différents mots clés (une totalité de 16 mots clés) a permis de sélectionner 51 dossiers, parmi lesquels 21 spécifiaient l'injection de fer au cours de l'hospitalisation du jour (tableau 20).

Tableau 20 : Mots-clés recherchés (chaînes de caractères) dans les courriers des médecins de l'HDJ d'oncologie et résultats obtenus

Mots-clés recherchés	Nombre de dossiers obtenus par requête informatique	Nombre de dossiers retenus après lecture des courriers
« Ferinject »	42	19
« Perfusion de fer »	1	0
« Fer inject »	8	2

D'autres termes ont été recherchés mais aucun dossier n'a été obtenu avec ceux-là : « venofer », « veinofer », « ferrisat », « ferisat », « fer mylan », « fer sandoz », « fer actavis », « injection de fer », « intra-veineuse de fer », « fer intra-veineux », « fer intraveineux », « fer IV », et « fer injectable ». En effet, il est nécessaire de tester plusieurs orthographes car les courriers contiennent parfois des erreurs.

Cette requête pourrait être exploitée pour étudier plus particulièrement la prescription de FERINJECT® à l'HDJ d'oncologie puisque c'est spécifiquement pour ce service que ce type de fer a été intégré au livret thérapeutique.

La consommation de FERINJECT® pour l'oncologie a été de seulement 69 unités dosées à 500 mg sur l'année 2012.

2.6. Conclusion de l'étude

Les études sur le bon usage des médicaments font partie du système de management de la qualité dans tous les établissements de santé. Ces études transversales permettent d'évaluer les pratiques réelles d'utilisation de certains médicaments. Ce type de travail s'intéresse la plupart du temps à des médicaments « sensibles », soit pour des questions de préservation d'efficacité (antibiotiques de niveau 3 et émergence de résistances) ou de tolérance, soit pour des questions de coûts élevés, ou simplement parce que la molécule est récente.

Cette travail a permis de documenter les utilisations multiples des fers injectables dans des spécialités médicales très différentes, c'est aussi pourquoi il n'a pas été possible à ce stade de déterminer des variables permettant d'expliquer le bon usage des fers IV compte tenu de la taille et de l'hétérogénéité des populations étudiées. Les indications contenues dans les RCP des médicaments semblent aujourd'hui avoir peu évolué par rapport à la pratique réelle, conduisant à 85% de prescriptions hors AMM. Une proportion importante de ces prescriptions hors AMM est toutefois corrélée à des recommandations d'usage produites par des sociétés savantes. Les posologies et les modalités d'administration sont, elles, globalement respectées. Au cours de cette étude, l'outil informatique et la prescription informatisée ont une nouvelle fois montré leur utilité dans l'aide à la prescription et la traçabilité de l'administration des produits. En effet, les dossiers où il n'a pas été possible de retrouver l'information ainsi que les dossiers comprenant des erreurs de volume de dilution ou de débit d'administration sont tous des dossiers non informatisés.

Enfin, cette étude a été évaluée par la CAMEPP (Cellule d'Aide Méthodologique pour les Evaluations des Pratiques Professionnelles) et a été valorisée en tant qu'EPP et est considérée dans le cadre du DPC (Développement Professionnel Continu) au bénéfice des services participants.

3. Perspectives d'évolution des pratiques

3.1. Contexte

3.1.1. Effets indésirables des fers administrés par voie IV

Comme tout médicament, l'administration de fer injectable peut entraîner des effets indésirables. Selon les monographies des produits, on retrouve comme principaux effets indésirables [14] :

- dysgueusie
- fièvre, frissons
- réactions au site d'injection, réactions cutanées
- nausées, vomissements
- hypotension
- bronchospasme

L'effet indésirable le plus redouté, de fréquence comprise entre 1/10000 et 1/1000 (ou entre 1/1000 et 1/100 pour le FERINJECT®), est la réaction d'hypersensibilité. Elle se traduit par des symptômes variés et peut aller jusqu'au choc anaphylactique.

Dans le RCP du FERRISAT®, on peut lire :

« Les réactions anaphylactoïdes sont peu fréquentes et consistent en des urticaires, rashes, prurits, nausées et frissons. Lorsque des signes de réaction anaphylactoïde sont observés, l'administration doit être arrêtée immédiatement. Les réactions anaphylactoïdes aiguës sévères sont très rares. Elles surviennent généralement dans les toutes premières minutes et se caractérisent habituellement par l'apparition brutale d'une difficulté respiratoire et/ou d'un collapsus cardio-vasculaire » [14]

3.1.2. Pharmacovigilance

Récemment, le FERRISAT® (fer dextran) a beaucoup fait parler de lui : un premier point a été fait sur le FERRISAT® en janvier 2010 [95] à la suite d'une enquête de

pharmacovigilance concluant que cette spécialité était à l'origine de plus d'accidents allergiques et surtout plus graves que le VENOFER®. En effet, les dextrans contenus dans cette spécialité avaient l'avantage de permettre une administration en perfusion (maximum 200 mg en 30 min) ou en IV lente (maximum 200 mg en 20 min) voire même en perfusant la dose totale nécessaire (avec un maximum de 20 mg/kg soit 1400 mg pour une personne de 70 kg) sur 4 à 6 heures évitant ainsi au patient d'être perfusé plusieurs fois par semaine. Cependant, les dextrans semblaient être responsables de la survenue de plus d'accidents allergiques que les fers sucroses. Une première lettre aux prescripteurs a donc été envoyée en mai 2010 pour informer du risque de réactions allergiques graves et de la nécessité d'effectuer une dose test avant toute première injection de FERRISAT® [96]. Le 19 janvier 2011, un rapport de l'HAS conclut que le SMR du FERRISAT® est insuffisant et donne un avis défavorable au maintien du remboursement de ce médicament. Le FERRISAT® a été mis sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée en janvier 2012 [97]. Le 11 avril 2012, la HAS émet un avis favorable à la radiation de FERRISAT® de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette radiation de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été faite par arrêté du 3 juillet 2012 (publié au JO du 10 juillet 2012).

Sans attendre cette radiation, la COMEDIMS du CHU de Bordeaux a décidé de retirer le FERRISAT® de son livret thérapeutique dès décembre 2011.

En décembre 2011, la France a saisi les instances européennes et l'EMA (*European Medicines Agency*), en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/EC afin d'évaluer les fers administrés par voie IV suite à des réactions d'hypersensibilité [98]. L'évaluation qui s'en est suivie s'est basée sur les rapports des études pré-cliniques et cliniques (essais cliniques et études post-commercialisation) et les données de la littérature. En juin 2013, l'EMA publie des nouvelles recommandations [99] pour gérer le risque de réactions allergiques dues aux fers IV. Celles-ci seront à l'origine des évolutions réglementaires citées ci-après.

Concernant le FERINJECT®, une étude à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance [100], conclut que dans 63% des cas, l'effet indésirable présenté pendant/après administration de FERINJECT® est une réaction d'hypersensibilité. Ces

réactions sont classées en fonction de leur gravité de I à III⁹ (du moins grave au plus grave). Les réactions de type I représentaient 60% des cas, celles de type II représentaient 24% et enfin celles de type III représentaient 16% des cas. Sur les 40 cas analysés, un a été mortel (chez un malade aux multiples antécédents).

En février 2013, une nouvelle information de l'ANSM [67] rappelle la nécessité de respecter les schémas posologiques de l'AMM dans le traitement de l'anémie des hémodialysés par solutions de fers IV. Cela fait suite à la publication d'un article [66] dans l'*American Journal of Medicine* mettant en avant les risques de surcharge en fer chez les patients hémodialysés recevant du fer par voie IV.

Tous les fers injectables ont été placés sur la « Liste des médicaments sous surveillance renforcée » [101] pour « étude de sécurité post autorisation ». Il en est de même pour le RIENSO® (ferumoxytol).

La survenue de tous ces problèmes de tolérance et les diverses mesures prises par les autorités de santé ont fini par aboutir à une évolution réglementaire plus stricte en ce qui concerne les fers administrés par voie injectable.

⁹ Classification de Ring et Messmer

3.2. Evolution réglementaire

Le 6 novembre 2013, une lettre destinée aux professionnels de santé a été envoyée. Celle-ci les informait du reclassement en réserve hospitalière (prévu dans 3 mois soit début février 2014) des spécialités à base de fer pour injection IV [102]. De plus, cette lettre informait les prescripteurs des nouvelles recommandations faites à l'issue de la procédure de réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen.

Des modifications des RCP et des notices des différentes spécialités de fer IV ont aussi été faites, notamment (Annexe 4) :

- Apparition au tout début du RCP d'un triangle noir inversé (▼) signifiant que ce médicament est sous surveillance renforcée.
- Obligation d'informer les patients des risques de réactions anaphylactoïdes et des symptômes qu'ils peuvent ressentir et de la nécessité de les signaler immédiatement au personnel soignant.
- Contre-indication en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à tout autre fer administré par injection. Chez des patients à terrain atopique, ces spécialités ne doivent être utilisées que lorsque le bénéfice thérapeutique est clairement jugé supérieur au risque potentiel. De même, ces médicaments ne doivent être utilisés pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité et seulement au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.
- Rappel aux patients et aux professionnels de santé l'importance de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament afin de contribuer à une meilleure sécurisation des produits.

Le 24 janvier 2014 a été publiée au Journal Officiel l'instruction n° DGOS/PF2/R3/DGS/PP2/2014/32 relative aux modalités d'utilisation des spécialités injectables à base de fer [103]. Cette instruction, sur la base de l'avis de la commission européenne de pharmacovigilance (CHMP), classe les spécialités injectables à base de fer dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier (date d'application : 1^{er} février 2014). De ce fait, et afin d'assurer la sécurité de la prise en charge des patients, l'administration aux patients des fers IV devra se faire dans les conditions suivantes :

- sous une surveillance médicale attentive pendant et jusqu'à 30 min après chaque administration,

- avec la disponibilité immédiate d'un personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques,
- dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation.

Par conséquent, la rétrocession hospitalière des fers IV est interdite depuis le 31 janvier 2014. De même, le FERINJECT® n'est plus disponible en ville depuis cette date.

Quelques précisions :

Pour le traitement de l'IRC par épuration extrarénale, toutes les structures ci-dessous sont considérées comme des établissements de santé :

- centre d'hémodialyse
- unité de dialyse médicalisée
- unité d'autodialyse simple ou assistée
- dialyse à domicile par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

De plus, « en l'absence d'un médecin, l'infirmier ou l'infirmière est habilité, après avoir reconnu une situation comme relevant de l'urgence ou de la détresse psychologique, à mettre en œuvre des protocoles de soins d'urgence (...). De ce fait, « le personnel infirmier doit être formé à la surveillance et au protocole pour reconnaître et prendre en charge les signes et symptômes du choc anaphylactique et disposer des médicaments et du matériel nécessaire à sa mise en œuvre. »

L'Hospitalisation A Domicile (HAD) est une structure ayant la qualité d'établissement de santé donc l'utilisation des fers injectable peut y être faite selon les conditions précitées.

3.3. Impact en pratique clinique

Le passage des fers administrés par voie IV en réserve hospitalière entraîne forcément des changements dans la prise en charge de certains patients.

Les patients concernés sont ceux ayant eu une prescription de fer IV par un médecin hospitalier, jusqu'alors traités à domicile par des infirmières libérales après s'être procurés la spécialité FERINJECT® en officine de ville (ou les autres spécialités en rétrocession dans les PUI). Pour toutes les spécialités, la première administration de fer IV devait se faire à l'hôpital.

Nous avons donc essayé d'estimer l'impact de cette nouvelle réglementation sur le CHU de Bordeaux.

3.3.1. Consommation des fers IV hors établissements de santé

Sur la base des remboursements de l'assurance maladie pour la région Aquitaine¹⁰, nous savons que pour l'année 2012 et pour la spécialité FERINJECT® (puisque c'était la seule disponible en officine de ville), il y a eu :

- 67 remboursements de la forme FERINJECT® 500 mg, boîte de 2 flacons,
- 181 remboursements de la forme FERINJECT® 500 mg, boîte de 1 flacon,
- 243 remboursements de la forme FERINJECT® 100 mg, boîte de 1 flacon.

Ces remboursements sont liés au code de prescription du CHU de Bordeaux. Cela signifie que ce sont des remboursements qui ont été faits à des patients dont l'ordonnance était signée d'un médecin du CHU de Bordeaux.

3.3.2. Estimation du nombre de patients redirigés vers le CHU de Bordeaux pour administration de fer IV

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir plus d'information sur ces remboursements. Ainsi, nous ne pouvons pas en déduire le nombre de patients traités ou les fréquences d'administration. Il est alors impossible, à partir de ces seules informations, d'estimer l'impact que cela peut avoir sur l'organisation des services, notamment la prise en

¹⁰ Données transmises par les services de l'Assurance Maladie d'Aquitaine

charge des malades dans les hôpitaux de jour et le nombre de journées d'hospitalisation supplémentaires que cela va engendrer.

Etant donné que les données fournies par la CRAM (Caisse Régionale d'Assurance Maladie) regroupent les remboursements émanant d'une prescription du CHU, on peut supposer que ces malades vont désormais être pris en charge par le CHU de Bordeaux pour l'administration du fer IV mais on ne peut pas en estimer le nombre.

3.3.3. Impact financier sur les PUI du CHU de Bordeaux

En faisant l'hypothèse que ce nombre de prescription de fer IV est constant depuis 2012, on peut considérer que les 3 PUI du CHU de Bordeaux vont devoir faire face à une commande équivalente pour l'année 2014.

Cette hypothèse est valable si la nouvelle réglementation ne fait pas chuter le nombre de prescriptions (étant donné la difficulté de prise en charge, les cliniciens vont peut être préférentiellement prescrire les traitements *per os*) et si tous les patients bénéficiant d'une prescription de fer IV par un médecin du CHU sont traités au CHU (car ils peuvent par exemple demander à avoir leurs administrations dans d'autres hôpitaux ou cliniques plus proches de chez eux).

Ainsi, partant de ce postulat, l'impact attendu pour les PUI du CHU de Bordeaux est le suivant :

- FERINFECT® 500 mg : 315 flacons,
- FERINJECT® 100 mg : 243 flacons

Ceci correspond donc, en se basant sur les prix TTC obtenus pour l'année 2013, à une dépense supplémentaire de :

- FERINFECT® 500 mg : 315 flacons x 102,4€ l'unité = 32256€
- FERINJECT® 100 mg : 243 flacons x 20,41€ l'unité = 4959€

Soit un coût total supplémentaire de 37216€. Cela représente une augmentation de 55% par rapport au budget total 2013 des fers IV.

Conclusion

Cette étude observationnelle a permis de mieux appréhender la manière de prescrire et d'utiliser les fers injectables au CHU de Bordeaux. Les services qui consomment le plus d'unités de fers administrés par voie IV sont ceux auxquels on doit s'attendre : la dialyse, la chirurgie gynécologique, l'hépatogastroentérologie, l'oncologie ou encore la cardiologie. Il ressort de ce travail une utilisation qui, au premier abord, peut paraître abusive, avec 85% des dossiers dont les indications sont considérées comme « hors AMM ». Mais si l'on se fie aux recommandations des sociétés savantes et aux diverses publications sur le sujet, on se rend compte que l'utilisation qui est faite au CHU suit les tendances de la littérature scientifique. En effet, 62% des prescriptions sont conformes aux recommandations des sociétés savantes. Cette enquête montre l'écart qu'il peut y avoir entre les indications mentionnées dans les RCP des produits et l'usage réel en pratique clinique. Les effets bénéfiques récemment démontrés du fer IV dans certaines disciplines médicales (comme l'oncologie ou la cardiologie) devraient pousser les laboratoires fabricants à demander des extensions d'indications et à modifier leur RCP. Cela permettrait d'élargir le champ d'utilisation faible des fers IV et éviterait toutes ces prescriptions qualifiées comme non conformes.

De plus, l'utilisation du FERINJECT® qui, compte tenu de son coût, devait rester limitée à certains services et dans des situations cliniques définies en accord avec les médecins cliniciens, est restée maîtrisée depuis son acceptation par la COPSIT au livret thérapeutique de l'hôpital. Ceci grâce notamment à une sensibilisation des équipes soignantes et à la veille permanente des pharmaciens des PUI.

La nouvelle réglementation et le passage de toutes les spécialités de fers injectables en réserve hospitalière stricte a et va entraîner de nombreuses conséquences au niveau du CHU. Cela aussi bien en terme de budget alloué aux fers IV qui pourrait augmenter en 2014, comme en terme de journées d'hospitalisation (notamment en hôpitaux de jour) nécessaires pour accueillir les patients ayant besoin de ce traitement. Cet impact n'a pas encore pu être calculé mais des points réguliers permettront d'évaluer et de prendre en charge de la meilleure manière ce changement très récent.

D'une façon plus globale, la promotion du bon usage des médicaments est une des lignes directrices essentielles dans la politique hospitalière actuelle. Cette promotion passe d'abord par une évaluation de cet usage, par exemple sous forme d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Les conclusions que l'on en tire peuvent permettre d'améliorer la prise en charge du patient en aidant à la sécurisation du circuit du médicament (depuis le choix de l'ajout d'une molécule sur le livret thérapeutique de l'établissement de santé jusqu'à la traçabilité de son administration).

Bibliographie

- [1] Lemonnier D, Ingenbleek Y. Les carences nutritionnelles dans les pays en voie de développement. 3èmes journées scientifiques internationales du GERM (Groupe d'Etude et de Recherche sur la Malnutrition), Nianing (Sénégal), 4-9 octobre 1987.
- [2] Starobinski J. Sur la chlorose. *Romantisme*. 1981, n°31. Sings. 113-130.
- [3] Vallot A, Aquin A d', Fagon GC. *Journal de santé de Louis XIV: précédé de La lancette et le sceptre par Stanis Perez*. Editions Jérôme Millon; 2004.
- [4] Hercberg S. *La carence en fer en nutrition humaine*. Editions Médicales Internationales ; 1988.
- [5] Patek Jr. A., Heath C. Chlorosis. *JAMA*. 1936 ;106(17) :1463-1466.
- [6] VIDAL® 1975 : le dictionnaire. Edition de 1975.
- [7] Haute Autorité de Santé - Selection of iron metabolism tests in cases where iron deficiency is suspected [Internet].
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation
- [8] Dubost E, Dupuis A. La prise en charge des anémies par carence. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2011;26:10-17.
- [9] Laboratoire d'hématologie cellulaire du CHU d'Angers. Métabolisme du fer chez l'homme.
Disponible sur : <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>
- [10] BNF. 64th edn (2012). London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- [11] Arrêté du 3 juillet 2012 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques prévues à l'article L.5123-2 de code de la santé publique. Publié au JORF n°0159 du 10 juillet 2012 page 11252, texte n°16.
- [12] EMA. Rienso®, résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002215/WC500129749.pdf
- [13] Summary of Product Characteristics : MONOFER®.
Disponible sur : http://www.monofer.com/media/55311/Monofer_SPC_July_2013.pdf

[14] Dictionnaire VIDAL® [en ligne].

Disponible sur : [URL:http://www.evidal.fr/home.html](http://www.evidal.fr/home.html)

[15] WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control [Internet].

Disponible sur :

[URL:http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html)

[16] McLean E, Cogswell M, Egli I *et al.* Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444-54.

[17] Dubois RW, Goodnough LT, Ershler WB *et al.* Identification, diagnosis and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(2):385-395.

[18] Yersin S., Favrat B., Bodenmann P. *et al.* Anémie ferriprive sur géophagie dans un pays riche ? *Rev MED Suisse.* 2012;8:604-606.

[19] Lambert V, Pouget K, Basurko C *et al.* Géophagie et grossesse : état des connaissances et conduite à tenir. Expérience d'une maternité de Guyane française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013.0368-2315(13)00152-X.

[20] Vaziri ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrom. *AM J Kidney Dis.* 2001;38(1):1-8.

[21] De Falco L., Sanchez M., Silvestri L. *et al.* Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica.* 2013;98(6)845-53.

[22] Encyclopédie orphanet grand public. L'hémosidérose pulmonaire de l'enfant.

Disponible sur : www.orphanet.net/data/patho/Pub/fr/HemosiderosePulmonaire-FRfrPub18546v01.pdf

[23] Sankararaman S., Shah K., Maddox K. *et al.* Clinical case of the month. Idiopathic pulmonary hemosiderosis presenting as a rare cause of iron deficiency anemia in a toddler, a diagnostic challenge. *J La State Med Soc.* 2012;164(5):293-6.

[24] Haute Autorité de Santé. Maladie de rendu-Osler : protocole national de diagnostic et de soins. Octobre 2009.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_31_pnds_rendu_osler_web.pdf

[25] Beucher G, Grosseti E, Simonet T. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(3):185-200.

[26] NHS Clinical Knowledge Summaries. Anemia – iron deficiency. London: CKS;2009. Disponible sur : <http://www.cks.nice.org.uk/anaemia-iron-deficiency>

-
- [27] Goddard AF, James MW, McIntyre MW *et al.* British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-1316.
- [28] CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Supplémentations au cours de la grossesse.
Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_03.HTM#anemies
- [29] CNGOF. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. Volume 2004 publié le 01/12/2004, page 70.
Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2004_Gm_061_graesslin.pdf
- [30] HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Comment mieux informer les femmes enceintes, 2005.
- [31] CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Anémie par carence martiale : place du fer injectable. Dossier 2012-6. Décembre 2012.
- [32] Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG *et al.* Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD003094.
- [33] Bashiri A, Burstein E, Sheiner E *et al.* Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110:2-7.
- [34] Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose : a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69:739-56.
- [35] Bhandal N, Russel R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG*. 2006;113:1248-1252.
- [36] Seid MH, Derman RJ, Baker JB *et al.* Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomised controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(4):435.e1-7.
- [37] Broche DE, Gay C, Armand-Branger S *et al.* Acute postpartum anaemia. Clinical practice and interest of intravenous iron. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004;32:613-9.
- [38] Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD004222.
- [39] Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA *et al.* Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth*. 2008;100:599-604.
- [40] Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P *et al.* American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical practice guideline update on the Use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;6(6):317-320.

[41] Spaëth D. Érythropoïétine en oncologie : actualités. Bulletin du Cancer. 2006;93(5):489-93.

[42] Ray-Coquard I, Kassab-Chahmi D, Cassadeval N *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : indication de l'agent stimulant l'érythropoïèse dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie. Bulletin du cancer. 2008;95(4):433-41.

[43] HAS/INCa. Guide ALD Cancer de l'estomac. Septembre 2011.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_lap_k_estomac_web.pdf

[44] HAS/INCa. Guide ALD Cancer colorectal. Janvier 2012.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_colon_version_web.pdf

[45] Baribeault D, Auerbach M. Iron replacement therapy in cancer-related anemia. Am J Health-Syst Pharm. 2011;68:S4-14.

[46] Henke M, Laszig R, Rube C *et al.* Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2003;362(9392):1255-60.

[47] Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD *et al.* Cancer-related fatigue: the scale of the problem. Oncologist. 2007;12 suppl1:4-10.

[48] Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C *et al.* Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. Oncology. 2005;68 Suppl1:3-11.

[49] Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD *et al.* The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. Value Health. 2005;8(2):149-56.

[50] Luporsi E, Mahi L, Morre C *et al.* Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. J Med Econ. 2012;15(2):225-32.

[51] Szucs TD, Blank PR, Schwenkglenks M *et al.* Potential health economic impact of intravenous iron supplementation to erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with cancer or chemotherapy-induced anemia. Oncology. 2011;81(1):45-9.

[52] Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:501-9.

[53] KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.
Disponible sur : http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf

[54] Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C *et al.* Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med.* 2012;125(10):991-999.

[55] ANSM. Point d'information du 18/02/2013. Traitement de l'anémie des hémodialysés par solutions de fer IV : l'ANSM rappelle la nécessité de respecter les schémas posologiques de l'AMM.

Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-anemie-des-hemodialyses-par-solutions-de-fer-IV-l-ANSM-rappelle-la-necessite-de-respecter-les-schemas-posologiques-de-l-AMM-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-anemie-des-hemodialyses-par-solutions-de-fer-IV-l-ANSM-rappelle-la-necessite-de-respecter-les-schemas-posologiques-de-l-AMM-Point-d-information/(language)/fre-FR)

[56] Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M *et al.* Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008;52(5):897-906.

[57] Vaziri ND. Epidemic of iron overload in dialysis population caused by intravenous iron products: a plea for moderation. *Am J Med.* 2012;125(10):951-2.

[58] HAS. Guide ALD 24 « Maladie de Crohn », Mai 2008.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf

[59] HAS. Guide ALD 24 « Rectocolite hémorragique évolutive », Mai 2008.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf

[60] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO *et al.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.

[61] Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):1-33.

[62] Filmann N, Rey J, Schneeweiss S *et al.* Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries : a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Feb 25.

[63] Lugg S, Beal F, Nightingale P *et al.* Iron treatment and inflammatory bowel disease: What happens in real practice? *J Crohns Colitis.* 2014 Jan 30.

[64] Lindgren S, Wikman O, Befrits R *et al.* Intravenous iron sucrose is superior to oral sulfate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2009;44:838-45.

-
- [65] Avni T, Bieber A, Steinmetz T *et al.* Treatment of anemia in inflammatory bowel disease – Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):e75540.
- [66] Beigel F, Löhr B, Laubender RP *et al.* Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. Digestion. 2012;85:47-54.
- [67] Ferreira-Iglesias R, Barreiro-de-Acosta M, Seijo-Rios S *et al.* Efficacy of intravenous iron in treating iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. Are there predictors of response ? Rev Esp Enferm Dig. 2011;103:245-9.
- [68] Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T *et al.* FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141(3):846-853.
- [69] Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B *et al.* Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):269-77.
- [70] HAS. Guide de parcours de soin : insuffisance cardiaque. Février 2012.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf
- [71] Voors AA. Fer et cœur. 6^{ème} iron academy (18 avril 2013, Lausanne, Suisse)
- [72] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361(25):2436-48.
- [73] Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR *et al.* Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patient with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial : an analysis for the UK. Eur J Heart Fail. 2012;14(7):782-90.
- [74] Kotecha D, Ngo K, Walters JA *et al.* Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. Am Heart J. 2011;161(5):822-831.
- [75] SFAR. Prise en charge de l'anémie en réanimation.
Disponible sur : <http://www.sfar.org/article/835/prise-en-charge-de-l-rsquo-anemie-en-reanimation>
- [76] Aydogan MS, Erdogan MA, Yucel A *et al.* Effects of preoperative iron deficiency on transfusion requirements in liver transplantation recipients: a prospective observational study. Transplant Proc. 2013;45(6):2277-82.
- [77] Piednoir P, Allou N, Driss F *et al.* Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(11):796-801.

[78] Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD007834.

[79] Haba-Rubio J, Heinzer R, Tafti M *et al.* Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. *Encycl Med Chir Neurol.* 2012;17-009-A15.

[80] Schnuelle P, Mueller A, Schmitt WH. A case of pica-like, nutrient-induced, severe iron-deficiency anemia. *Am J Med.* 2013;126(12):e1-2.

[81] Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *American Family Physician.* 2007;75(5):671-678.

[82] Todd T, Caroe T. Newly diagnosed iron deficiency anaemia in a premenopausal woman. *BMJ.* 2007;334(7587):259.

[83] Verdon F, Burnand B, Stubi C-LF, Bonard C, Graff M, Michaud A, *et al.* Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7399):1124.

[84] Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S. *et al.* Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin : a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2012;184(11):1247-54.

[85] Krayenbuehl PA, Bategay E, Breymann C *et al.* Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118(12):3222-7.

[86] Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P. *et al.* Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2012;10:8.

[87] Maghsudlu M, Nasizadeh S, Toogeh GR *et al.* Short-term ferrous sulfate supplementation in female blood donors. *Transfusion.* 2008;48(6):1192-7.

[88] Magnussen K, Bork N, Asmussen L. The effect of a standardized protocol for iron supplementation to blood donors low in hemoglobin concentration. *Transfusion.* 2008;48(4):749-54.

[89] Bruner AB, Joffe A, Duggan AK *et al.* Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet.* 1996;348(9033):992-6.

[90] Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J *et al.* Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):441-8.

[91] Hinton PS, Giordano C, Brownlie T *et al.* Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol.* 2000;88(3):1103-11.

[92] Schrago G. Fer et sport. 6^{ème} iron academy (avril 2013), Lausanne, Suisse.

[93] Bianchi-Demicheli F. Troubles de la libido : que fer ? 6^{ème} iron academy (avril 2013), Lausanne, Suisse.

[94] Faure P, Moreau J. Carence martiale et anémies dans les MICI. CREGG (Club de Reflexion des cabinets et Groupes d'hépto-Gastroentérologues), MICI mémo. Décembre 2012.

[95] ANSM - Commission nationale de pharmacovigilance du 26 janvier 2010 - Point sur le risque de réactions allergiques graves avec le fer dextran (FERRISAT) comparé au complexe hydroxyde ferrique – saccharose (VENOFER).

Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1604f43d0b61f5facc0d09d648033b68.pdf

[96] ANSM. Lettre aux prescripteurs (mai 2010) : Informations importantes issues d'une analyse de pharmacovigilance concernant le risque de survenue de réactions d'hypersensibilité avec FERRISAT®.

Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/09e6e781802a30336a1e79014f4f96b1.pdf

[97] ANSM. FERRISAT® – Médicaments sous surveillance renforcée.

Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/FERRISAT/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/FERRISAT/(language)/fre-FR)

[98] EMA. Assessment report for : Iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMA/549569/2013. 13 septembre 2013.

[99] EMA. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 28 june 2013. EMA/377372/2013.

[100] Pagani M, Chenaf C, Parry E *et al.* Ferinject® : profil des effets indésirables à partir des données de la BNPV. Congrès P2T 2013.

[101] ANSM. Liste des médicaments sous surveillance renforcée.

Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/%28offset%29/1>

[102] ANSM. Lettre aux prescripteurs datée du 6 novembre 2013.

Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-une-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante-en-raison-du-risque-de-reactions-graves-d-hypersensibilite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

[103] Instruction n°DGOS/PF2/R3/DGS/PP2/2014/32 du 24 janvier 2014.

Disponible sur : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/01/cir_37878.pdf

Annexes

Annexe 1 : Synopsis de l'étude

TITRE	Évaluation de l'usage des fers injectables au CHU de Bordeaux
DOMAINE MEDICAL	Pharmacoépidémiologie, prescription, bon usage des médicaments
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : Évaluer l'usage des fers injectables au CHU de Bordeaux • Objectifs secondaires : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Décrire la population incluse dans l'étude ▪ Décrire l'évolution des volumes utilisés des fers injectables et des fers administrés par voie orale.
METHODOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Étude observationnelle d'utilisation sur des données rétrospectives (01/07/2012 au 31/12/2012) au CHU de Bordeaux. • Une sélection de services à forte prescription de fer injectable sera effectuée à partir des volumes de prescription observés sur l'année 2012. • Les données sont recueillies à partir des logiciels actuellement utilisés au CHU de Bordeaux (dossier médical, prescription, suivi pharmaceutique...): CPage®, DXCare®, Pharma®. • Les patients sont identifiés à partir : <ul style="list-style-type: none"> - Des données de prescription informatisées des spécialités pharmaceutiques sujettes de l'étude - Du PMSI, par extraction des dossiers médicaux où un codage est associé à l'usage du fer • Les dossiers seront consultés sur DXCare (informatisés) et si besoin sous format papier. Pour chaque patient, la recherche des informations concernant l'usage des fers injectables est réalisée dans les dossiers médicaux pendant la période considérée. Pour tous les patients ayant été sélectionnés, chaque injection de fer ayant eu lieu pendant la période considérée doit être répertoriée et évaluée.
POPULATION DE L'ETUDE	<p>Pour les services informatisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir d'une extraction de tous les patients ayant fait l'objet d'une prescription informatique de fer injectable dans un des 5 services les plus consommateurs pendant la période considérée, tirage au sort de dossiers médicaux et analyse de ceux-ci. <p>Pour les services non informatisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - détermination de la proportion moyenne des dossiers médicaux contenant au moins une prescription de spécialité de fer injectable en tirant au sort un premier échantillon

	<p>d'une vingtaine de dossiers.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir du chiffre obtenu, détermination du nombre nécessaire de dossiers à tirer au sort et à examiner pour obtenir un nombre suffisant de dossiers comprenant au moins une prescription de fer injectable.
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âgés de 18 ans ou plus, - ayant été hospitalisés ou vus en consultation (ou séance de dialyse) dans l'un des services les plus consommateurs, - dont le dossier médical a été tiré au sort, - ayant fait l'objet d'une prescription de fer par voie injectable entre le 01/07/2012 et le 31/12/2012.
DESCRIPTION SUCCINCTE DES PRODUITS DE L'ETUDE	<ul style="list-style-type: none"> - Fers injectables ayant été ou étant inscrit au livret thérapeutique du CHU de Bordeaux ; soit, pour la période du 01/07/2012 au 31/12/2012 le FER ACTAVIS® et le FERINJECT®. - Autres fers injectables (commandés hors livret ou traitements personnels)
CRITERES D'EVALUATION	<p>Variables à expliquer :</p> <p>Respect des dispositions figurant dans les RCP, les recommandations des autorités compétentes et sociétés savantes concernant l'usage des fers injectables (en particulier en termes d'indications, de posologies, de durée de traitement et de modalités d'administration).</p> <p>Variables explicatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge, sexe - spécialité pharmaceutique utilisée - indications (taux d'hémoglobine, justifications mentionnées dans le dossier médical pour appuyer le choix de la voie d'administration...) - motif d'hospitalisation - posologie, durée de traitement - modalités d'administration - antécédents médicaux
NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES	<p>Environ 80 dossiers médicaux contenant une prescription de fer injectable.</p>
LES CENTRES	<p>CHU de Bordeaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hôpital Pellegrin - Hôpital Haut-Lévêque - Hôpital Saint-André
PERIODE DE RECRUTEMENT	<p>6 mois (du 01/07/2012 au 31/12/2012)</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Analyse statistique descriptive des consommations globales des 2 dernières années, des principaux services consommateurs avec l'évolution détaillée de leurs consommations.</p> <p>Puis analyse statistique descriptive avec comparaison des données obtenues avec celles du RCP et des recommandations des sociétés savantes.</p>

Grille de lecture des dossiers médicaux

Evaluation de l'usage des fers injectables au CHU de Bordeaux

I) Renseignements concernant le patient :

Service d'hospitalisation : Dialyse (Pellegrin) (UF= 1932 et 1929)
 Hépatogastro (Haut-Lévêque) (UF=1650 et 1660)
 Gynécologie (Pellegrin) (UF=3143)
 Oncologie (Saint André) (UF=2832)

Date de début d'hospitalisation : ___ / ___ / ___ Lieu : CHU
 Hors CHU
 Inconnu

Date d'admission dans ce service : ___ / ___ / ___

Patient transféré : oui Si oui, du CHU
 non hors CHU

Nom : _____ N° patient attribué : _____
Prénom : _____ Sexe : Masculin Féminin
Date de naissance : ___ / ___ / _____
(à défaut, âge) : ___ ans

Taille : _____ cm
Poids : _____ kg

II) Recherche d'une anémie et caractérisation de celle-ci

Motif principal d'hospitalisation :

Antécédents : Saignements chroniques :
 origine gynécologique
 origine digestive
 autres :
 Maladie coeliaque
 Pathologie inflammatoire, préciser : _____

 Cancer (type, extension) : _____

 Autre(s) cause(s) possible(s) d'anémie : _____

Signes cliniques possibles d'anémie rapportés dans le dossier médical ?

- pâleur
- tachycardie
- polypnée
- œdème des membres inférieurs
- vertiges, lipothymie, syncope
- autres :

Anémie considérée comme : aiguë
 chronique (persistant depuis __ mois)

III) Spécialité utilisée et modalités d'administration

Spécialité de fer injectable prescrite : FER ACTAVIS® 100mg/5mL
 FERINJECT® 50 mg/mL
 500mg (10mL)
 100mg (2mL)
 autre : _____

Date de début de traitement de fer injectable : __/__/__

Date de fin de traitement de fer injectable : __/__/__

Posologie initiale :

Posologie finale :

Traitement préalable en fer ? non

fer par VO (dates) :

- spécialité 1 : _____
(du __/__/__ au __/__/__)
- spécialité 2 : _____
(du __/__/__ au __/__/__)

autres traitements de fer par voie IV (préciser, dates) :

- spécialité 1 : _____
(du __/__/__ au __/__/__)
- spécialité 2 : _____
(du __/__/__ au __/__/__)

Poursuite de traitement par fer injectable? non

oui, lors d'une prochaine hospitalisation ou consultation :

- au CHU de Bordeaux
- dans un autre établissement (préciser) : _____

oui, relai en ambulatoire

Fréquence des administrations de fer injectable :

Si évolution du schéma thérapeutique, préciser :

- 1^{ère} période : du ___/___/___ au ___/___/___ : ___ mg ___ fois/semaine
- 2^{ème} période : du ___/___/___ au ___/___/___ : ___ mg ___ fois/semaine
- 3^{ème} période : du ___/___/___ au ___/___/___ : ___ mg ___ fois/semaine
- 4^{ème} période : du ___/___/___ au ___/___/___ : ___ mg ___ fois/semaine
- 5^{ème} période : du ___/___/___ au ___/___/___ : ___ mg ___ fois/semaine
- 6^{ème} période : du ___/___/___ au ___/___/___ : ___ mg ___ fois/semaine

Concernant les modalités d'administration :

Si nouveau patient (ou nouvelle spécialité pour ce patient), administration d'une dose test :

- oui
- non

Voie d'administration : injection IV lente
 perfusion IV

Soluté de dilution : serum physiologique (NaCl 0,9%)
 solution de glucose à 5%
 autre

Volume de dilution _____ mL
Volume total de solution injectée _____ mL
Durée d'administration _____ min
Débit d'administration _____ mL/min

Pour les patients du service de dialyse :

- Quand et comment le fer injectable est-il administré par rapport à la séance de dialyse ? avant
 simultanément
 après

Modalités : _____

Le fer est fournit : Par le patient qui se le procure :
 Dans une pharmacie d'officine
 A la pharmacie de l'hôpital (en rétrocession)
 Par la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'hôpital qui fournit directement le service (dotations)

Indication du fer injectable :

- Traitement de la carence martiale en cas *d'intolérance démontrée* aux préparations orales (préciser) : _____
- Traitement de la carence martiale en cas *d'inefficacité démontrée* du traitement martial oral
- Nécessité clinique de reconstituer *rapidement* les réserves en fer
- 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 du sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb = 9-11g/dL) et que leur ferritinémie initiale soit <150 µg/L
- En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale
- en traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb<10,5g/dL) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.
- Autre indication :

Autres médicaments prescrits:

- EPO : NEORECORMON®
 ARANESP®

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Antécédent de transfusion sanguine :

oui (dates et volumes transfusés) :

non

non spécifié dans le dossier

Date du diagnostic biologique d'anémie :

Eléments du bilan biologique :

	Dates									
	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Taux d'Hb (g/dL)										
Ferritinémie (µg/L)										
Transferrine (g/L)										
Coefficient de saturation de la transferrine (CS)										
Réticulocytes (G/L)										
VGM (fL)										
CCMH (%)										
TCMH (pg)										
Fer sérique (µmol/L)										
Capacité Totale de Fixation de la transferrine (CTF) (µmol/L)										
VS (1h) (mm)										
CRP (mg/L)										
Fibrinogène (g/L)										

Février 2013 – V5 – C. PAGEOT – M2 PEPV

5

	Normes*		
	Homme	Femme	(Enfant)
Taux d'Hb (g/dL)	13-17	12-16 enceinte : 10,5-16**	(10-15)
Ferritinémie (µg/L)	20-250	15-150	
Transferrine (g/L)	2-4		
Coefficient de saturation de la transferrine (CS)	0,2-0,4		
Réticulocytes (G/L)	20-80		
VGM (fL)	80-100		
CCMH (%)	32-35		
TCMH (pg)	27-32		
Fer sérique (µmol/L)	10-30 (ou 0,55-1,65 mg/L)		
Capacité Totale de Fixation de la transferrine (CTF) (µmol/L)	(45-75)		
VS (1h) (mm)	2-5	3-7	
CRP (mg/L)	< 5		
Fibrinogène (g/L)	2-4		

* Données issues du CNCI (Centre National des Concours d'Internat)

**http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos

- Eventuellement :
- Autres données (joindre les compte-rendus) :
- Electrophorèse de l'Hb
 - o HbA1
 - o HbA2
 - o HbF
 - o Autres
 - Myélogramme
 - BOM
 - Bilan vitaminique (B9, B12)
 - TSH
 - Recherche de microcytes sur le frottis sanguin :
 - o Absents
 - o Minoritaires
 - o Majoritaires

Annexe 3 : Autorisation de la CNIL

CNIL
8 rue de Vivienne - 75083 PARIS cedex 02
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

1669857 v 0

du 02-05-2013

Monsieur DUCHESNE Stephane
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
BORDEAUX
DIRECTION DU SYSTEME D'INFORMATION
12 RUE DUBERNAT
33404 TALENCE CEDEX

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

Service : DIRECTION DU SYSTEME D'INFORMATION

Adresse : 12 RUE DUBERNAT

Code postal : 33404

Ville : TALENCE CEDEX

N° SIREN ou SIRET :

263305823 00035

Code NAF ou APE :

851A

Tél. : 0557820313

Fax. : 0556794926

Traitement déclaré

Finalité : EVALUATION DE LA MANIERE DONT LES FERS INJECTABLES SONT UTILISES AU CHU DE BORDEAUX PAR RAPPORT A L'INDICATION DU MEDICAMENT.

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : « www.cnil.fr »

Fait à Paris, le 2 mai 2013
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Annexe 4 : Modifications apportées au RCP et à la notice des spécialités à base de fer pour injection intraveineuse

Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse

Modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit et à la notice des spécialités

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

[...]

4.2 Posologie et mode d'administration

[...]

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de {nom commercial}.

{Non commercial} doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de {nom commercial} (voir rubrique 4.4).

[...]

4.3 Contre-indications

[...]

- Hypersensibilité à la substance active, à {nom commercial} ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

{Non commercial} doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de {Non commercial}. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté.

La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1 :1 000). Un traitement par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Il n'existe pas d'étude rigoureuse et contrôlée de {nom commercial} chez la femme enceinte.

Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de {nom commercial} pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par {nom commercial} est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

4.8 Effets indésirables

[...]

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles dans le dictionnaire Vidal® ou sur le site Internet de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>).

[...]

NOTICE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

[...]

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser {nom commercial}

[...]

N'utilisez jamais {nom commercial} :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au produit ou à l'un de ses excipients (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des antécédents d'allergie grave (hypersensibilité) à d'autres fers injectables.

Faites attention avec {nom commercial}

Avant toute administration de {nom commercial} :

- Si vous avez des antécédents d'allergie médicamenteuse
- si vous avez un lupus érythémateux systémique
- si vous avez une polyarthrite rhumatoïde
- si vous avez un asthme, un eczéma ou toute autre allergie sévères

parlez-en à votre médecin ou votre infirmière.

Comment {nom commercial} est administré

Votre médecin ou infirmier/ère administrera {nom commercial} par {voie d'administration définie dans la rubrique Posologie du RCP} ; {nom commercial} sera administré dans un établissement où les effets indésirables immunoallergiques peuvent être rapidement traités de manière appropriée.

Vous ferez l'objet d'une surveillance par votre médecin ou infirmier(ère) pendant au moins 30 minutes après chaque administration.

Grossesse

{Nom commercial} n'a pas été testé chez la femme enceinte. Il est important d'informer votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou si vous l'envisagez. En cas de grossesse pendant le traitement, parlez-en à votre médecin. Votre médecin décidera si le traitement peut être poursuivi ou arrêté.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin avant toute administration de {nom commercial}.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

[...]

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur l'innocuité du médicament.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »*