



**HAL**  
open science

# Bon usage du Ferinject® : Étude observationnelle de l'utilisation clinique et impact pharmaco-économique Hôpital Nord – AP-HM

Amélie Cherpin

► **To cite this version:**

Amélie Cherpin. Bon usage du Ferinject® : Étude observationnelle de l'utilisation clinique et impact pharmaco-économique Hôpital Nord – AP-HM . Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01814329

**HAL Id: dumas-01814329**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01814329v1>**

Submitted on 13 Jun 2018

**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.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 08 juin 2018

Par Mme CHERPIN Amélie

Née le 03 octobre 1991 à ROANNE

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

Bon usage du Ferinject® :

Étude observationnelle de l'utilisation clinique et impact pharmaco-économique  
Hôpital Nord – AP-HM

----oOo----

**JURY :**

Président : M. le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Mme le Docteur Martine BUES-CHARBIT

Mme le Docteur Nathalie COLOMBINI

Mme le Docteur Hélène PEYRIERE

Membre invité : M. le Docteur Riad ELIAS

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE  
– CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien

attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse,  
Veuillez trouver l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Martine Charbit,**

Pour votre accueil au sein de votre service tout au long de mes semestres d'internat et pour m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Pour votre disponibilité, votre rigueur et vos nombreux conseils. Pour vos encouragements continus, votre dynamisme et votre gentillesse. Que ce travail soit le témoin de ma profonde et sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Nathalie Colombini,**

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury, je vous remercie pour l'ensemble des conseils que vous m'avez apporté lors de la réalisation de ce travail et pour le temps que vous m'avez consacré. Soyez assurée de ma plus grande considération et de mes plus sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Hélène Peyrière,**

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

**A Monsieur le Docteur Riad Elias,**

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Que ce mémoire soit l'occasion de vous exprimer ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur Myriam Dubuc,**

Pour votre aide lors de la réalisation de cette thèse.

**A toute l'équipe pharmaceutique de l'hôpital Nord,**

Pour votre accueil durant ces deux années passées parmi vous. Pour toutes les connaissances que j'ai acquises à vos côtés. Un grand merci.

**A l'ensemble du personnel de la PUI de l'hôpital Nord,**

Pour votre gentillesse et pour tous ces liens d'amitié créés.

**Aux externes de la PUI de l'hôpital Nord, et notamment à Yonaarone,**

Pour m'avoir grandement aidée dans mes recueils de données.

**A Valérie et à l'équipe d'Alès,**

C'est à vos côtés que j'ai fait mes premiers pas d'interne. Je vous remercie pour votre patience, votre gentillesse et tous vos conseils. Je garde un excellent souvenir de ce semestre.

**A l'équipe de l'Hôpital de Pertuis,**

Pour les connaissances que vous m'avez transmises. J'ai passé un semestre très agréable à vos côtés.

**A l'équipe d'Oncopharma Timone,**

Et spécialement à Bertrand et Amaury, pour votre accueil, votre enthousiasme et votre encadrement.

**A Mathieu et Mary-Eve,**

Pour m'avoir fait confiance pendant mes études. Pour votre patience et le partage de vos connaissances. Merci également aux différentes personnes de l'équipe que j'ai pu rencontrer au cours du temps.

**A mes parents,**

Pour votre amour et votre soutien tout au long de ces années. Pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets. Sans vous, je n'en serai sûrement pas là aujourd'hui.

**A ma sœur et à mon frère,**

Pour tous les moments partagés depuis notre enfance.

**A mes grands-parents,**

Pour l'amour que vous m'avez donné depuis ma plus tendre enfance.

**A ma marraine,**

Pour m'avoir accompagnée et encouragée au cours de ce long chemin.

**A ma filleule,**

Parce que c'est toujours un grand bonheur d'être ensemble.

**A mon parrain,**

Pour tous les bons moments de retrouvailles.

**A toi,**

Pour veiller sur moi au quotidien et pour tout l'amour que tu me portes. Pour ton soutien pendant la réalisation de cette thèse. J'espère que les meilleurs moments sont à venir.

**A Jean-Marc et Danielle,**

Pour votre gentillesse et pour votre présence aujourd'hui qui me touche particulièrement.

**A Lucie,**

Toi qui voulais au moins dix lignes pour toi ! Je te remercie pour tous les moments que nous avons partagés depuis ce semestre où tu as été ma binôme. Merci pour ton soutien lors de l'écriture de cette thèse. Bien plus qu'un binôme, tu es devenue une véritable amie. Merci également à **Benjamin**, pour m'avoir fait découvrir la « plus belle ville du monde » lors de la percée du vin jaune.

**A Camille et Teiki,**

Pour tous les bons moments que nous avons partagés. J'espère pouvoir venir très bientôt vous rendre visite sur votre caillou. Vous me manquez.

**A Caroline et Thibault,**

Le binôme du préparatoire que je suis heureuse d'avoir rencontré dès ma deuxième année d'internat. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

**A Julie,**

Toi que je connais maintenant depuis presque 10 ans. A tous nos moments partagés depuis cette deuxième année de fac. A nos moments passés à découvrir Lyon. A nos déménagements dans le sud qui nous ont permis et nous permettent encore de nous faire découvrir de nouveaux coins lors de nos week-end ensemble. A nos longues heures passées au téléphone, encore et encore... ! Merci pour ton soutien depuis ces longues années.

**A Alison,**

A nos moments de folie depuis le collège, à nos années en collocation et aux années à venir ! Merci d'avoir été toujours là pour moi. Merci d'être celle que tu es.

Un grand merci également à tes parents, **Christine et Jean-Paul**, qui me font l'honneur de partager ce moment avec moi.

**Aux copains de la yourte,**

Vous qui me connaissez depuis si longtemps. Malgré la distance qui nous sépare maintenant, les moments où l'on se retrouve restent formidables et votre présence aujourd'hui me fait chaud au cœur.

**A Arnaud, Clément et Marine,**

Pour le semestre passé à Oncopharma. Pour nos fou-rires quand vous vous essayez aux techniques des trompettistes, pour nos Shifumi des midis... bref pour tous ces moments de plaisir partagés avec vous.

**A Camille, Flore, Marion et Pétula,**

Pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Que de belles rencontres.

**A Rebecca et Victoria,**

Avec qui j'ai été heureuse de former le fameux « troupe ». Merci pour votre soutien tout au long du semestre.

**A Alison, Eve, Flora et Melissa,**

Pour notre semestre passé à l'hôpital Nord. Merci pour votre aide, votre soutien et pour avoir su garder une belle ambiance.

A tous mes **co-internes** rencontrés au cours des différents semestres.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE 1 : GENERALITES.....</b>	<b>10</b>
<b>I) Rappels sur les anémies .....</b>	<b>11</b>
1) Symptômes cliniques.....	11
2) Anémies microcytaires .....	11
a. Anémie par carence martiale.....	11
b. Anémie des thalassémies.....	12
c. Anémie inflammatoire.....	12
3) Anémies mégaloblastiques .....	12
a. Anémie par carence en folates .....	13
b. Anémie par carence en vitamine B12 .....	13
<b>II) Les anémies ferriprives.....</b>	<b>14</b>
1) Epidémiologie .....	14
2) Symptomatologie .....	14
3) Etiologies des carences en fer .....	15
<b>III) Le métabolisme du fer.....</b>	<b>17</b>
1) Le fer comme élément vital.....	17
2) Le cycle du fer.....	20
a. Absorption.....	21
b. Transport .....	23
c. Stockage .....	25

d.	Recyclage .....	27
e.	Régulation .....	28
<b>IV)</b>	<b>Fer et érythropoïèse .....</b>	<b>31</b>
<b>V)</b>	<b>Bilan biologique de la carence martiale .....</b>	<b>33</b>
1)	Bilan biochimique .....	33
2)	Bilan hématologique .....	34
<b>VI)</b>	<b>Prise en charge thérapeutique de la carence martiale .....</b>	<b>37</b>
1)	Les spécialités à base de fer commercialisées pour la voie <i>per os</i> .....	38
a.	Ascorbate ferreux : ASCOFER® .....	38
b.	Fumarate ferreux : FUMAFER® .....	38
c.	Gluconate ferreux + cuivre + manganèse : TOT'HEMA® .....	38
d.	Sodium ferédétate : FERROSTRANE® .....	39
e.	Succinate ferreux + acide succinique : INOFER® .....	39
f.	Sulfate ferreux : TARDYFERON®, TIMOFEROL® .....	39
g.	Sulfate ferreux + acide ascorbique : FERO-GRAD VITAMINE C® .....	40
2)	Les spécialités à base de fer commercialisées pour la voie injectable .....	40
a.	Carboxymaltose ferrique : FERINJECT® .....	40
b.	Fer + saccharose : FER ARROW®, FER MYLAN®, .....	40
	FER PANPHARMA®, FER SANDOZ®, VENOFER® .....	40
c.	Posologies du fer injectable.....	41
<b>VII)</b>	<b>Codage des séjours à l'hôpital.....</b>	<b>44</b>
1)	Historique du codage.....	44
2)	Principe général du codage .....	44
a.	La nomenclature CIM-10 .....	45
b.	Diagnostic principal .....	45
c.	Diagnostic relié .....	46
d.	Diagnostics associés .....	46
3)	Codage de l'anémie ferriprive et de la carence martiale dans le PMSI .....	47



<b>PARTIE 2 : ETUDE REALISEE .....</b>	<b>50</b>
<b>I) Objectifs .....</b>	<b>51</b>
<b>II) Type d'étude .....</b>	<b>51</b>
<b>III) Matériels et méthodes .....</b>	<b>51</b>
1) Population de l'étude.....	51
3) Données cliniques du logiciel Axigate® .....	55
4) Critères d'évaluation de l'usage du Ferinject® .....	56
5) Synthèse des données recueillies dans un tableur Excel® .....	58
<b>IV) Résultats .....</b>	<b>59</b>
1) Résultats en gastro-entérologie .....	59
a. Prescriptions en hospitalisation conventionnelle chez des patients présentant une MICI.....	61
b. Prescriptions en hospitalisation conventionnelle chez des patients ne présentant pas de MICI .....	64
c. Prescriptions en hospitalisation de jour chez des patients présentant une MICI .....	67
2) Résultats en gynécologie-obstétrique.....	69
a. Prescriptions réalisées chez la femme enceinte.....	70
b. Prescriptions réalisées en <i>post-partum</i> .....	72
c. Prescriptions réalisées en chirurgie gynécologique .....	75
d. Prescriptions avec d'autres motifs d'hospitalisation .....	77
3) Résultats en médecine interne et gériatrie.....	79
a. Patients en hospitalisation conventionnelle.....	80
b. Patients en hospitalisation de jour de médecine interne.....	83
4) Synthèse des résultats.....	84
<b>V) Impact pharmaco-économique.....</b>	<b>95</b>
1) Evaluation économique .....	95
2) Valorisation de l'activité médicale et gains pour l'établissement.....	103

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>111</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>121</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>124</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>129</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>132</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales causes d'anémies ferriprives.....	16
Tableau 2 : Variations des paramètres biochimiques et hématologiques du métabolisme du fer dans l'anémie ferriprive .....	35
Tableau 3 : Eléments biochimiques du diagnostic de carence en fer.....	36
Tableau 4 : Classification CIM-10 des anémies.....	49
Tableau 5 : Prescriptions de Ferinject® au CHU Nord de Marseille entre 2014 et 2016.....	53
Tableau 6 : Dispensations et prescriptions évaluables de Ferinject® en fonction des années et des spécialités médicales .....	54
Tableau 7 : Caractéristiques des prescriptions en gastro-entérologie .....	60
Tableau 8 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation conventionnelle des patients de gastro-entérologie présentant une MICI.....	61
Tableau 9 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation conventionnelle des patients de gastro-entérologie ne présentant pas de MICI.....	64
Tableau 10 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation de jour des patients de gastro-entérologie présentant une MICI.....	67
Tableau 11 : Caractéristiques des prescriptions en gynécologie-obstétrique.....	69
Tableau 12 : Caractéristiques des prescriptions réalisées chez les femmes enceintes .....	70
Tableau 13 : Caractéristiques des prescriptions réalisées en <i>post-partum</i> .....	72
Tableau 14 : Recommandations des sociétés savantes en gynécologie-obstétrique .....	73
Tableau 15 : Caractéristiques des prescriptions réalisées en chirurgie gynécologique.....	75
Tableau 16 : Caractéristiques des prescriptions réalisées en gynécologie-obstétrique avec d'autres motifs d'hospitalisation .....	77
Tableau 17 : Caractéristiques des prescriptions en médecine interne et gériatrie.....	79
Tableau 18 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie .....	80
Tableau 19 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation de jour de médecine interne .....	83
Tableau 20 : Synthèse des résultats.....	85
Tableau 21 : Données biologiques relevées en fonction des spécialités médicales et des types d'hospitalisation .....	86

Tableau 22 : Antécédents médicaux relevés dans les dossiers patients informatisés en fonction des spécialités .....	92
Tableau 23 : Evaluation des coûts de Ferinject® par spécialité médicale .....	97
Tableau 24 : Prescriptions de Ferinject® chez des patients dont la durée de séjour est supérieure à 5 jours .....	98
Tableau 25 : Économies potentielles en Ferinject® pour des durées d'hospitalisation supérieures à 5 jours.....	99
Tableau 26 : Gains potentiels à réaliser sur le respect du dosage administré .....	100
Tableau 27 : Coûts directs d'une administration équivalente de Ferinject® <i>versus</i> une administration de Venofer® .....	101
Tableau 28 : Pourcentages de séjours codés en fonction des services étudiés.....	103

## **LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES**

Figure 1 : Homéostasie du fer (14).....	19
Figure 2 : Cycle du fer (18).....	21
Figure 3 : Métabolisme du fer – absorption (21) .....	22
Figure 4 : Métabolisme du fer – transport (21) .....	24
Figure 5 : Métabolisme du fer – stockage (21) .....	26
Figure 6 : Métabolisme du fer – recyclage (21).....	27
Figure 7 : Métabolisme du fer – régulation en cas de carence en fer (21).....	30
Figure 8 : Métabolisme du fer – régulation en cas de surcharge en fer (21).....	30
Figure 9 : Endocytose du fer lié à la transferrine (31) .....	31
Figure 10 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie chez des patients atteints de MICI.....	62
Figure 11 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en HC pour les prescriptions répondant aux recommandations des référentiels chez des patients présentant une MICI .....	63
Figure 12 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie chez des patients ne présentant pas de MICI.....	65
Figure 13 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en HC de gastro-entérologie pour les prescriptions répondant aux recommandations des référentiels .....	66
Figure 14 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en <i>post-partum</i> .....	73
Figure 15 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie .....	81
Figure 16 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en HC de médecine interne et gériatrie pour les prescriptions répondant aux recommandations des référentiels.....	82
Figure 17 : Pourcentages des données recensées et de la conformité pour l'hémoglobine et la ferritine .....	87
Figure 18 : Pourcentages de conformité des prescriptions aux référentiels obtenus en fonction des populations concernées de chaque service.....	88
Figure 19 : Pourcentages de conformité des données liées à la prescription .....	94
Figure 20 : Répartition du budget de Ferinject® en fonction des services .....	95
Figure 21 : Type de codage en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie .....	104
Figure 22 : Type de codage en hospitalisation de jour de gastro-entérologie.....	105
Figure 23 : Type de codage en gynécologie-obstétrique.....	106

Figure 24 : Type de codage en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie .....	107
Figure 25 : Type de codage en hospitalisation de jour de médecine interne et gériatrie .....	108

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : grille de relevé de données – données patient et séjour.....	129
Annexe 2 : grille de relevé de données – données relevées dans le logiciel de prescription .	129
Annexe 3 : grille de relevé de données – données du bilan biologique .....	130
Annexe 4 : grille de relevé de données – données relevées dans le dossier patient informatisé .....	130
Annexe 5 : recommandations émises par la Commission CME Qualité et Sécurité des Soins de l'APHM .....	131

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AP-HM</b>	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>CAQES</b>	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>COSEPS</b>	Comité de Sécurisation des Produits de Santé
<b>CST</b>	Coefficient de Saturation de la Transferrine
<b>DIM</b>	Département de l'Information Médicale
<b>DMT1</b>	Divalent Metal Transporter 1
<b>DPI</b>	Dossier Patient Informatisé
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>ENCC</b>	Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>ESA</b>	Erythropoiesis Stimulating Agents
<b>fL</b>	Femto litre
<b>G/L</b>	Giga par Litre
<b>GE</b>	Gastro-entérologie
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjour
<b>GO</b>	Gynécologie-Obstétrique
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HC</b>	Hospitalisation Convent ionnelle
<b>HDJ</b>	Hospitalisation De Jour
<b>IDE</b>	Infirmier Diplômé d'Etat
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique
<b>MI</b>	Médecine interne
<b>MICI</b>	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin



<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PO</b>	<i>Per os</i>
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>SCOP</b>	Service Central des Opérations Pharmaceutiques
<b>SCQIP</b>	Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques
<b>TTC</b>	Toutes Taxes Comprises
<b>VGM</b>	Volume Globulaire Moyen

## **INTRODUCTION**

Le déficit martial est le déficit nutritionnel le plus répandu au niveau mondial et concernerait un milliard d'individus (1). Il touche aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement et correspond à la diminution des réserves en fer de l'organisme. C'est la première cause d'anémie dans le monde et la carence la plus fréquente (2). Cette pathologie a des conséquences en termes de morbidité et d'altération de la qualité de vie, entraînant notamment fatigue, faiblesse musculaire, dyspnée d'effort... En effet, le fer est un facteur limitant de l'érythropoïèse dont la carence entraîne une anémie microcytaire.

La carence martiale a des causes multifactorielles et méconnues dont la recherche étiologique est complexe. Le traitement oral qui vise à reconstituer les réserves en fer répond à des critères très précis et, malgré son intérêt, cette supplémentation utilisée en première ligne connaît certaines limites. La mise sur le marché de nouvelles formulations permettant une administration par voie injectable offre une alternative intéressante. Ainsi, l'administration de fer par voie injectable est de plus en plus fréquente. Actuellement, à l'hôpital, la spécialité pharmaceutique Ferinject<sup>®</sup> (carboxymaltose ferrique) tend à supplanter le Fer Mylan<sup>®</sup> ou Venofer<sup>®</sup> en raison de doses injectables maximales importantes en bolus mais aussi d'une perfusion raccourcie pour des fortes doses. Elle est indiquée en deuxième intention dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées (3).

Depuis 2014, selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) ne doivent être prescrites, administrées et dispensées qu'au sein des établissements de santé, en présence d'un personnel formé et des moyens nécessaires pour assurer une réanimation en cas de réaction allergique (4). Ce renforcement des recommandations fait suite à la survenue de réactions graves d'hypersensibilité avec le fer dextrans.

La prescription de Ferinject<sup>®</sup> est hospitalière et doit concerner les carences en fer prouvées biologiquement, notamment lorsqu'il s'agit de corriger rapidement une anémie. De plus, le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés et la dose cumulée de Ferinject<sup>®</sup> nécessaire pour restaurer les réserves en fer doit être déterminée

notamment à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine du patient (1). Le Ferinject® est une spécialité onéreuse prescrite dans différentes disciplines médicales selon des recommandations internationales.

L'essor de la pharmacie clinique impose actuellement d'assurer non seulement la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, mais également la pertinence et l'efficacité des prescriptions. Ceci nous a conduit à nous intéresser à l'évaluation de l'utilisation du fer injectable à l'hôpital Nord du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Marseille depuis son référencement à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

L'objectif de cette étude est d'analyser la conformité des prescriptions depuis le référencement du Ferinject® en 2014, sur une période de 3 ans, afin d'argumenter l'attitude thérapeutique et éventuellement d'optimiser les prescriptions et la prise en charge des patients. Dans une première partie, nous rappellerons les causes d'anémies ferriprives, le métabolisme du fer et sa régulation. La deuxième partie sera consacrée à la présentation de l'étude relative à la conformité des prescriptions de Ferinject® dans les services les plus consommateurs.

# **PARTIE 1 : GENERALITES**

## **D) Rappels sur les anémies**

L'anémie est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme un taux d'hémoglobine inférieur à 130 g/L chez l'homme, inférieur à 120 g/L chez la femme en dehors de la grossesse et inférieur à 115 g/L chez la femme enceinte. Elle représente un état dans lequel le nombre et la taille des globules rouges, ou la concentration en hémoglobine, baisse en dessous d'un niveau plancher, affectant ainsi la capacité du sang à transporter l'oxygène dans l'organisme.

### **1) Symptômes cliniques**

Le syndrome anémique regroupe un ensemble de symptômes plus ou moins associés et plus ou moins importants selon l'intensité de l'anémie, mesuré par le taux d'hémoglobine, la rapidité d'installation et l'âge du patient.

Les symptômes généraux de l'anémie sont la pâleur cutanée et la pâleur des muqueuses. Ils sont associés de manière inconstante à divers autres symptômes tels que l'asthénie, la dyspnée d'effort, les vertiges, les céphalées, la tachycardie...

Ces signes sont liés à l'hypoxie tissulaire et aux mécanismes compensatoires qui se mettent en place pour lutter. Face à ces symptômes, le diagnostic ne pourra se faire qu'après réalisation d'un hémogramme. Ce dernier permet également d'orienter le diagnostic étiologique ainsi que la prise en charge et le traitement.

### **2) Anémies microcytaires**

Les anémies microcytaires sont qualifiées par un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à 80 fL. Cette baisse du VGM reflète un problème de la synthèse de l'hémoglobine dû à un retard dans l'arrêt des mitoses de la lignée érythropoïétique. Dans le cas d'une anémie microcytaire, il est indispensable de réaliser un bilan ferrique.

#### **a. Anémie par carence martiale**

L'anémie par carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde (5). La réalisation d'un bilan ferrique est indispensable devant toute anémie microcytaire. Elle résulte

d'un déséquilibre entre les apports alimentaires et les pertes en fer de l'organisme. Le traitement réside dans la recherche de la cause et la restauration des réserves.

#### **b. Anémie des thalassémies**

Les anémies des thalassémies sont à évoquer en l'absence de carence martiale. L'hémogramme montre une anémie hypochrome microcytaire régénérative et la réalisation d'un frottis permet de mettre en évidence des cellules cibles avec des amas d'hémoglobine au centre ainsi que des érythroblastes, précurseurs des globules rouges matures.

#### **c. Anémie inflammatoire**

Les anémies inflammatoires sont la deuxième cause d'anémie chez l'adulte. Elles sont retrouvées en cas de maladies inflammatoires, d'affections malignes chroniques ou de maladies infectieuses. Le mécanisme de ces anémies fait intervenir les cytokines pro-inflammatoires et consiste en la séquestration du fer dans les macrophages médullaires, inhibant ainsi directement l'érythropoïèse. Il s'agit d'anémies globalement bien tolérées. L'hémogramme montre initialement une anémie normochrome normocytaire évoluant vers une anémie hypochrome microcytaire. Le bilan ferrique est perturbé avec une diminution du fer sérique et une diminution de la transferrine par défaut de synthèse et augmentation du catabolisme (6). Le bilan inflammatoire met en évidence une élévation dans le sang de toutes les protéines de l'inflammation (protéine C réactive, fibrinogène, alpha-2 globulines). La thérapeutique principale repose sur le traitement de la pathologie responsable du syndrome inflammatoire.

### **3) Anémies mégaloblastiques**

Les anémies mégaloblastiques sont des anémies macrocytaires et arégénératives. L'hémogramme montre donc un VGM supérieur à 100 fL et un taux de réticulocytes inférieur à 120 G/L. La principale cause de ces anémies est liée à un retard de démarrage des mitoses de la lignée érythropoïétique, causé par un problème de maturation du noyau des cellules précurseurs. L'étiologie de ces anémies est le déficit en vitamines B9 ou B12. Ainsi, la démarche diagnostique consiste à doser les folates et la vitamine B12 ainsi que leur protéine

de transport. Un myélogramme peut également être réalisé devant l'absence de causes évidentes.

**a. Anémie par carence en folates**

La carence en folates est la cause la plus fréquente des anémies mégaloblastiques et d'installation plus rapide car les réserves hépatiques sont peu importantes et inférieures à 100 jours de besoins normaux. Le bilan des folates est en équilibre fragile. Les étiologies principales sont la baisse des apports (éthylisme chronique, nutrition parentérale, dénutrition), des besoins accrus (grossesse, croissance, dialyse), des malabsorptions (maladie de Crohn, maladie coéliqua, résection iléale) ou des causes iatrogènes avec l'administration de médicaments bloquant la synthèse des folates (méthotrexate, sulfaméthoxazole...).

Le traitement nécessite la correction de la cause et la prévention des rechutes notamment par l'administration de folates. La surveillance de l'hémogramme est également nécessaire pour le suivi de l'évolution.

**b. Anémie par carence en vitamine B12**

La carence en vitamine B12 est une cause d'anémie moins fréquente car les réserves hépatiques permettent de tenir 5 à 6 ans sans apport. Les étiologies sont de deux types : les malabsorptions (maladie de Biermer, gastrectomie, maladie de Crohn, botriocéphale) ou les baisses d'apport notamment dans les régimes végétaliens de longue durée. En effet, la vitamine B12, également appelée cobalamine, est exclusivement apportée par l'alimentation. Les carences d'apports sont surtout graves chez les nouveau-nés de mères végétaliennes. Elles sont mieux tolérées chez les adultes du fait d'une recirculation entéro-hépatique plus efficace de la vitamine B12.

Le traitement est principalement étiologique, essentiellement avec l'administration de vitamine B12, majoritairement par voie intramusculaire. La maladie de Biermer reste la cause la plus fréquente de carence en vitamine B12. Il s'agit d'une maladie auto-immune nécessitant des examens complémentaires spécifiques tels que la fibroscopie et une surveillance rapprochée des hémogrammes.

## II) Les anémies ferriprives

### 1) Epidémiologie

L'anémie ferriprive correspond à un stade très avancé de la carence martiale. Elle résulte d'un déséquilibre prolongé entre les apports et les pertes de fer, entraînant ainsi une diminution des réserves en fer de l'organisme. C'est l'anémie la plus fréquente, 14% des femmes et 1% des hommes sont touchés au cours de leur vie. C'est donc un problème majeur de santé publique à travers le monde ; selon l'OMS, les anémies par carence martiale touchent 25% de la population mondiale. La carence martiale est la première cause d'anémie dans le monde (5).

### 2) Symptomatologie

L'anémie ferriprive est d'installation progressive et souvent pauci-symptomatique, ce qui fait qu'elle est plutôt bien tolérée dans une grande partie des cas. Les principaux symptômes sont la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie, la dyspnée d'effort, l'irritabilité, les céphalées, les troubles de la concentration, ou encore des troubles des phanères (sécheresse cutanée, ongles aplatis, cheveux secs et cassants). Ces anomalies sont réversibles après recharge en fer. En revanche, ces symptômes peuvent devenir plus importants si la découverte et la prise en charge se font de manière tardive. Ils peuvent aller jusqu'à la décompensation d'une pathologie cardiaque, voire un état de choc.

L'anémie ferriprive doit être recherchée devant une anémie microcytaire (volume globulaire moyen abaissé) et hypochrome (faible charge en hémoglobine). Elle est en général initialement arégénérative, c'est-à-dire que le taux de réticulocytes est diminué. En effet, le défaut de synthèse en hémoglobine induit un « avortement » intramédullaire des érythroblastes (7). La numération des réticulocytes, précurseurs des hématies, est alors inférieure à 120 G/L ce qui témoigne d'une diminution de la capacité de la moelle à produire des hématies (8). Au niveau du bilan martial, **la ferritine plasmatique est abaissée**. Le fer sérique est également abaissé, mais il s'agit d'un dosage moins sensible et moins spécifique car le fer sérique peut également être diminué en situation d'inflammation.



### 3) Etiologies des carences en fer

Les causes de l'anémie ferriprive peuvent être classées en trois grandes catégories : les pertes excessives, l'insuffisance d'apports de fer et l'accroissement des besoins.

Les **pertes excessives de fer** sont la cause la plus fréquente d'anémie ferriprive, notamment dans les pays industrialisés. Ces pertes, qui ne peuvent être compensées par l'absorption digestive de fer, sont principalement dues à des saignements chroniques. La localisation la plus fréquente de ces saignements est la région gastro-intestinale. Il s'agit le plus généralement d'ulcères, de varices œsophagiennes, de gastrites hémorragiques, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou d'hémorroïdes. Ces saignements peuvent également être le reflet d'une pathologie maligne qu'il faudra rechercher telle que le cancer colorectal, le cancer gastrique...

Les saignements peuvent provenir de la sphère gynécologique dans le cas de ménorragies, de fibromes ou de cancers.

Enfin, ces pertes peuvent également avoir pour origine des dons de sang répétés, des prises de sang itératives ou des hématuries macroscopiques.

Des **insuffisances d'apports alimentaires** de fer peuvent également être à l'origine d'anémie par carence martiale. Ces insuffisances d'apport se retrouvent principalement dans les pays en développement avec les carences alimentaires liées à la dénutrition (9). En France, les populations les plus touchées sont les nourrissons dont le régime est exclusivement lacté et pauvre en fer, les femmes après des grossesses répétées et rapprochées et les personnes âgées sous-alimentées. Dans certaines pathologies, le fer est également mal absorbé ; c'est le cas des patients atteints de gastrite atrophique, de gastrite à *Helicobacter pylori*, de maladie cœliaque, ou chez lesquels une chirurgie bariatrique a été réalisée. Des traitements prolongés par antiacides, topiques gastro-intestinaux ou un excès d'apport de tannins sont également responsables de carences en fer.

Dans certaines périodes de la vie, les **besoins en fer sont accrus**. C'est le cas lors de la grossesse, de l'allaitement et lors de la croissance chez l'enfant.

Enfin, d'autres causes plus rares mais qui doivent être évoquées peuvent être à l'origine d'une anémie ferriprive : l'hémolyse intravasculaire, l'hémosidérose pulmonaire ou la réponse à l'administration d'EPO (érythropoïétine) ou ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents).

Les principales causes d'anémies ferriprives sont mentionnées dans le tableau 1.

<b>Pertes gynécologiques</b>	Règles physiologiques
	Fibrome utérin
	Cancer de l'endomètre
<b>Pertes digestives hautes</b>	Ulcère gastrique ou duodéal
	Œsophagite ulcérée
	Cancer gastrique
<b>Pertes digestives basses</b>	Cancer du côlon
	Angiodysplasies
	Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
	Parasitose intestinale
<b>Défaut d'apport</b>	Malnutrition
	Ankylostomiase
	Régime végétarien mal conduit restrictif
<b>Défaut d'absorption</b>	Maladie cœliaque
	Gastrite achlorhydrique (dont Biermer)
	Gastrectomie, duodénumectomie
	Infection à <i>Helicobacter pylori</i>
	Post-chirurgie de l'obésité
	Excès de tannins (thé)

Tableau 1 : Principales causes d'anémies ferriprives

En définitive, l'anémie ferriprive ne doit pas être banalisée. Elle correspond au déficit nutritionnel le plus répandu au monde, environ 1 milliard d'individus, et a un impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie des patients. Les causes digestives sont les plus fréquentes, mais les étiologies sont multiples et relèvent de plusieurs mécanismes. La perte de fer par saignement chronique est très souvent à l'origine de carence martiale. Les hémorragies digestives sont fréquemment impliquées et peuvent avoir pour siège l'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le côlon ou le rectum.

Ainsi, la mise en évidence d'une anémie ferriprive impose une substitution martiale et la recherche de l'étiologie responsable.

### **III) Le métabolisme du fer**

Le fer est un oligoélément essentiel à l'organisme et indispensable à la vie. C'est un cofacteur qui assure de nombreuses fonctions aussi bien au niveau cellulaire (métabolisme, production d'énergie et synthèse d'ADN) qu'au niveau systémique avec le transport de l'oxygène (10). Son homéostasie nécessite des mécanismes finement régulés puisque le fer n'est pas synthétisé par l'organisme. Il est donc important de rappeler son métabolisme afin de mieux appréhender les conséquences d'un déséquilibre qui peuvent être à l'origine de pathologies acquises ou congénitales : anémies ferriprives, hémochromatoses, hyperferritinémies...

#### **1) Le fer comme élément vital**

Le fer est un métal de transition qui participe à de nombreux processus biologiques, notamment du fait de l'équilibre entre ses états ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ), lui permettant d'interagir avec des protéines et de participer au transport des électrons (11). C'est également un cofacteur indispensable à de nombreuses enzymes dont les cytochromes oxydases, les cytochromes A, B, C et P450, les catalases et les peroxydases. Ces enzymes interviennent dans de multiples processus dont la chaîne respiratoire mitochondriale et la détoxification des xénobiotiques (11). Plus particulièrement, le fer intervient dans la composition de l'hémoglobine et de la myoglobine, lui conférant un rôle essentiel. Sa répartition dans l'organisme montre que 65% du fer est localisé au sein de l'hémoglobine des érythrocytes. 10% est présent dans la myoglobine des fibres musculaires ou dans des enzymes ou cytochromes d'autres tissus. Le reste est stocké dans les macrophages hépatiques, le système

réticulo-endothélial et la moelle osseuse. Une faible partie est également liée à la transferrine (12).

Le fer libre est potentiellement toxique pour l'organisme. Il peut interagir avec l'oxygène et former des radicaux libres oxygénés ; de ce fait, le fer est en permanence lié à des protéines de transport ou de réserve.

Le fer peut donc être schématiquement réparti en 3 compartiments dits fonctionnel, de réserve et de transport (13). Le fer fonctionnel correspond au compartiment le plus important puisqu'il représente plus de 70% de la totalité du fer de l'organisme. Il est présent sous forme hémique et joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Le fer de réserve représente plus de 20% du fer de l'organisme. Il est principalement localisé dans le foie et le dosage du taux de ferritine dans le sang reflète les réserves de l'organisme. Enfin, le fer de transport correspond au fer circulant dans le plasma lié à la transferrine. C'est le compartiment qui est quantitativement le plus faible (environ 1%).

Le fer est un élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme puisque l'ensemble des cellules nécessite la présence de fer pour accomplir différentes activités biologiques. Néanmoins, comme l'organisme ne possède aucun moyen pour éliminer le fer absorbé en excès, sa répartition adéquate entre les différents compartiments est essentielle. En effet, en cas de surcharge, le fer devient un élément nocif.

La figure 1 illustre le circuit du fer dans l'organisme humain.

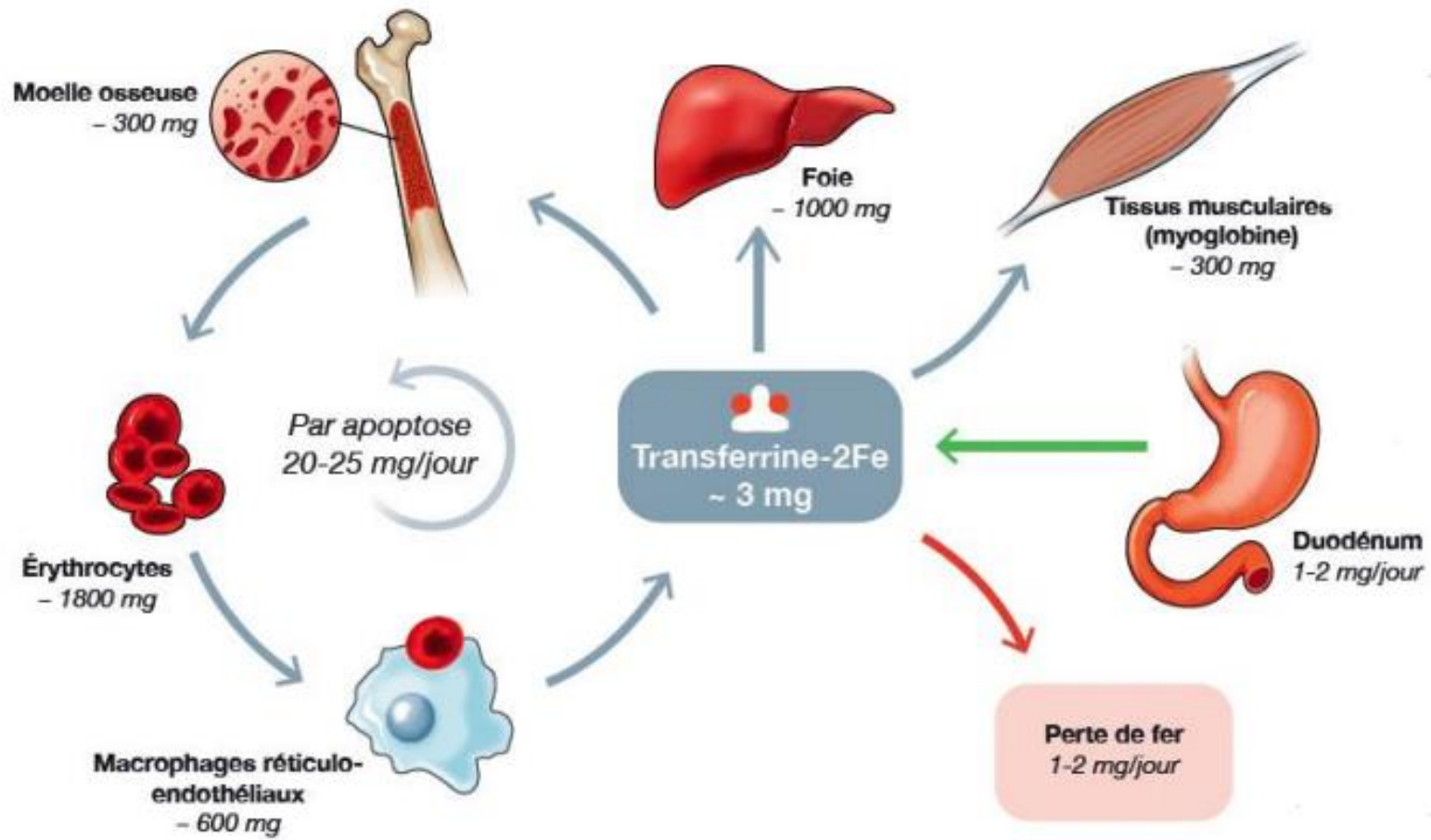


Figure 1 : Homéostasie du fer (14)

## 2) Le cycle du fer

Le cycle du fer est fermé. La quantité de fer présente dans l'organisme est extrêmement stable et résulte d'un équilibre entre les entrées et les sorties de ce métal (15). La quantité de fer de l'organisme est d'environ 4 grammes pour un sujet adulte et sa concentration plasmatique est de 12 à 25  $\mu\text{mol/L}$  (16). Les besoins en fer sont variables en fonction des différentes périodes de la vie et du sexe. Chez l'homme, environ 1 gramme de fer est présent sous forme de réserves. Chez la femme, ces réserves sont plus faibles et varient en fonction de l'importance des menstruations, du nombre de grossesses, d'accouchements et d'allaitements.

Les échanges de fer dans l'organisme sont très lents. La demi-vie d'un atome de fer absorbé est de dix ans. Ainsi, l'hyposidérémie est longue à s'installer et à corriger. Les pertes quotidiennes en fer sont extrêmement faibles (1 à 2 mg par jour) et essentiellement d'ordre digestif. Néanmoins, la compensation de ces pertes est fondamentale et s'effectue par l'absorption du fer apporté dans le bol alimentaire.

Le fer alimentaire se présente sous deux formes : le fer héminique (10%) et le fer non héminique (90%).

Le fer héminique, associé à l'hème, correspond au fer bivalent présent dans les viandes, les poissons, les volailles ; c'est la forme du fer la mieux résorbée puisque c'est elle qui a la meilleure biodisponibilité (25%). De plus, son absorption ne dépend pas des autres composants du repas.

Le fer non héminique, quant à lui, est le fer présent majoritairement dans les végétaux et les produits laitiers. Il correspond au fer trivalent et représente les formes de transport et de réserve du fer. Sa biodisponibilité est plus faible que celle du fer héminique, de l'ordre de 10% et peut être influencée par diverses substances contenues dans d'autres aliments (17).

La figure 2 illustre le cycle du fer dans une cellule intestinale et ses interactions avec le milieu sanguin et la lumière intestinale.

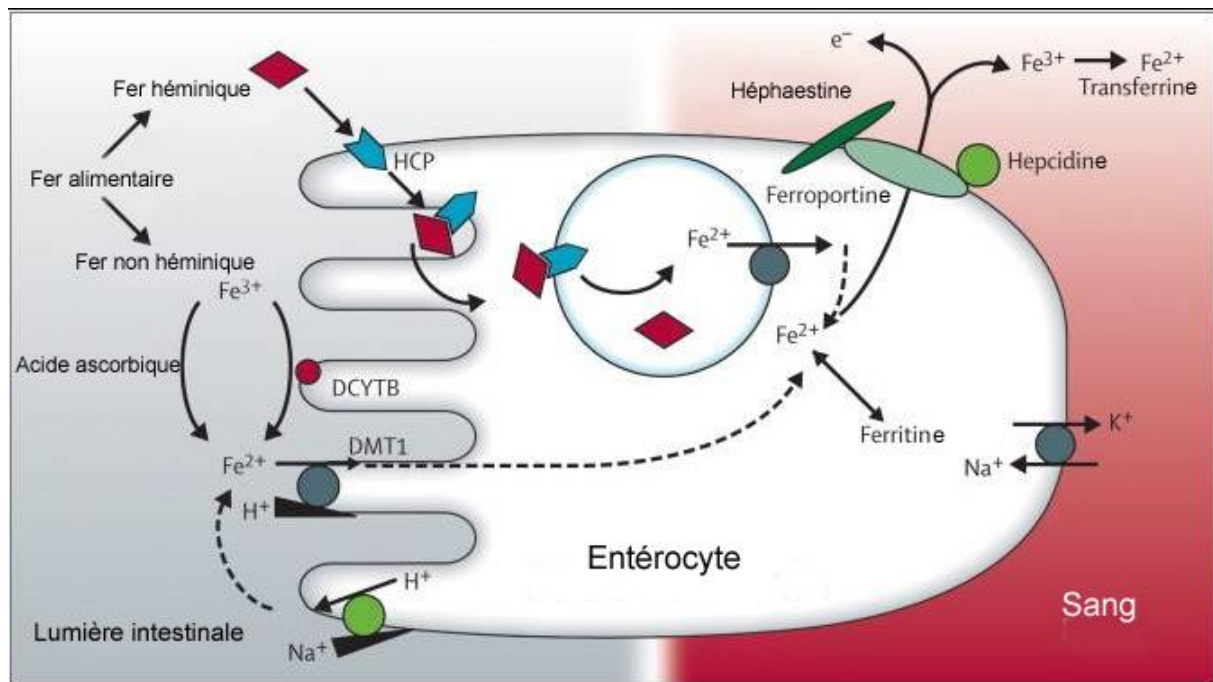


Figure 2 : Cycle du fer (18)

### a. Absorption

L'absorption intestinale du fer est limitée et très régulée en fonction des besoins. L'absorption digestive du fer se fait principalement au niveau duodénal (16). Une alimentation orale équilibrée apporte 15 à 20 mg par jour de fer mais seulement 10% sont absorbés par les cellules intestinales, soit 1 à 2 mg par jour en fonction des réserves existantes et de l'importance de l'érythropoïèse (12). En pratique, l'absorption du fer sert à compenser les pertes journalières dues principalement au renouvellement de la muqueuse digestive et, de façon moindre, aux pertes sudorales et urinaires.

L'absorption alimentaire nécessite que le fer traverse les membranes apicale et basolatérale des cellules épithéliales du duodénum (19). Le fer sous forme Fe<sup>3+</sup> représente la majorité du fer apporté par une alimentation de type occidentale. Il est contenu dans les fruits, les légumes, les céréales et les produits laitiers et il est réduit en Fe<sup>2+</sup> par la Duodenal Cytochrome Reductase B (Dcyt B), enzyme ancrée dans la membrane apicale de l'entérocyte et fonctionnant en milieu acide. Le Fe<sup>2+</sup> est ensuite transporté à travers la membrane de la cellule grâce au co-transporteur apical DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) dont l'expression est fonction des besoins en fer de l'organisme. Le fer est alors stocké sous forme

non toxique grâce à la ferritine ou libéré dans la circulation grâce à la ferroportine, comme illustré sur la figure 3.

Le fer peut également être absorbé sous forme héminique notamment en cas de régime riche en viandes rouges. Il est alors métabolisé à l'aide de l'hème oxygénase afin de libérer l'atome de fer ferreux.

Plusieurs facteurs peuvent modifier cette absorption. A titre d'exemples, l'acide ascorbique augmente la résorption intestinale du fer par réduction du  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  alors que les tannins, les phosphates, les oxalates ou encore les antiacides diminuent cette absorption notamment par formation de complexes. La régulation de l'absorption du fer est également influencée par le contenu total en fer de l'organisme, l'activité érythropoïétique et l'hypoxie (20).

L'équilibre physiologique du fer est principalement contrôlé par son degré d'absorption intestinale. C'est donc une étape clé qui nécessite une régulation fine puisque l'organisme humain ne possède pas la capacité de contrôler l'élimination de ce métal.

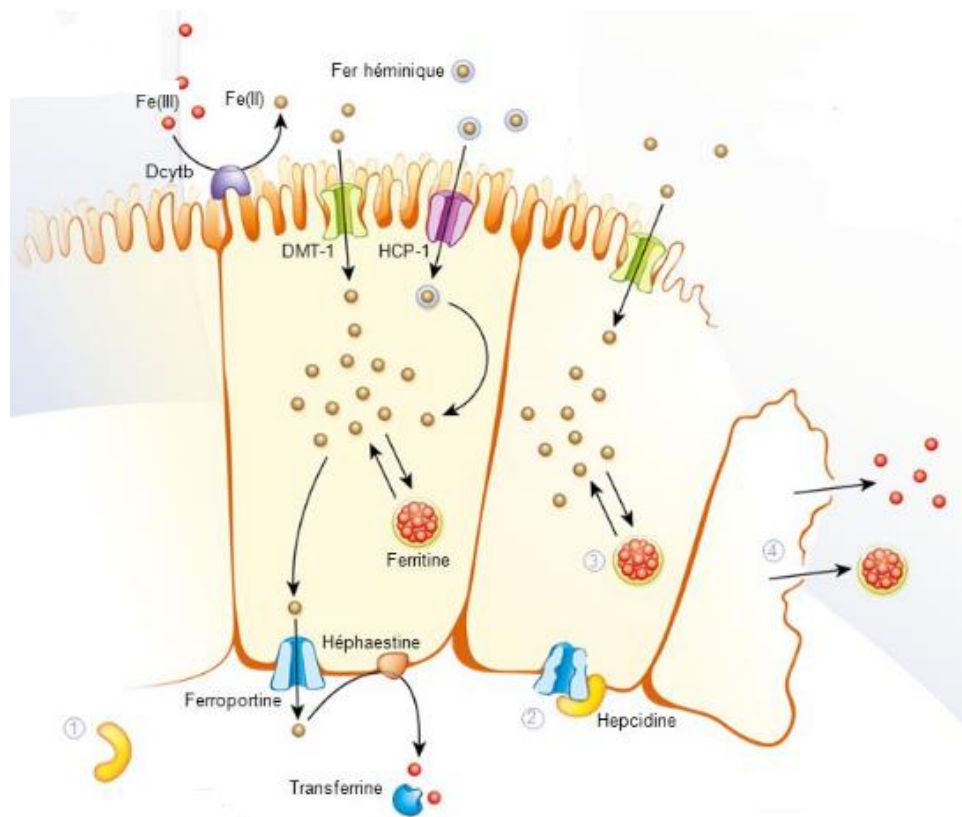


Figure 3 : Métabolisme du fer – absorption (21)



## **b. Transport**

Le transport du fer au niveau plasmatique est réalisé par la transferrine, également appelée sidérophiline. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée activement par les hépatocytes sous forme d'apotransferrine, comportant de nombreux groupements d'acides sialiques et qui maintient la solubilité du fer. Sa synthèse est augmentée lors d'un déficit en fer. Une molécule de transferrine a deux sites de liaison pouvant chacun capter un atome de fer trivalent.

Le dosage de la transferrine est réalisé en immuno-enzymologie et il permet de calculer le coefficient de saturation moyen de la transferrine (CST). Il faut savoir que la capacité de fixation de la transferrine est bien plus importante que celle mobilisée au quotidien. Chez un individu normal, les molécules de transferrine ne sont jamais saturées, seulement 30 à 45% des sites potentiels de liaison au fer sont occupés (22). La transferrine ne fonctionne donc qu'à un tiers de sa capacité de transport en fer.

Le rôle de la transferrine est d'apporter le fer dans les cellules de l'organisme par endocytose spécifique en faisant intervenir un récepteur hautement régulé. Ce fer est véhiculé sous forme ferrique et associé à la transferrine. Le fer sous forme  $Fe^{2+}$  libéré dans la circulation par la ferroportine via le DMT1 est oxydé en  $Fe^{3+}$  par l'héphaestine, une ferroxidase membranaire, et par la céruloplasmine présente dans le plasma, avant d'être capté par la transferrine plasmatique pour distribution aux cellules de l'organisme, comme illustré sur la figure 4.

L'ensemble des cellules de l'organisme peut capter le complexe fer-transferrine, à l'exception des érythrocytes matures. La transferrine redistribue le fer aux différents organes par liaison cellulaire au récepteur à la transferrine de type 1 essentiellement, récepteur fortement exprimé à la surface des précurseurs érythroïdes. Le récepteur et le fer sont alors internalisés par endocytose dans la cellule pour être stockés puis utilisés.

Le compartiment de transport plasmatique est donc constitué de fer transferrinique et représente environ 1% du fer total de l'organisme (15).

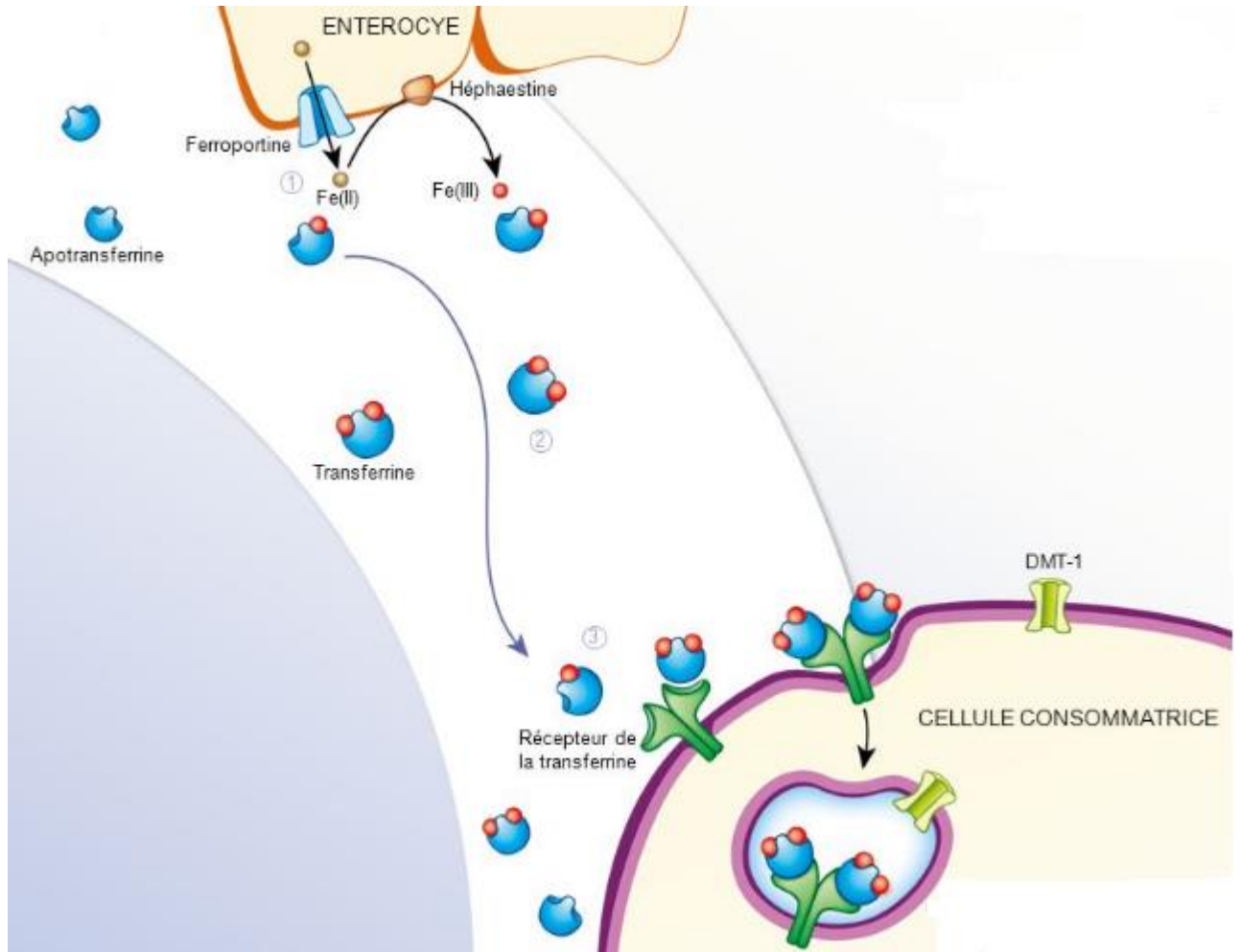


Figure 4 : Métabolisme du fer – transport (21)

### c. Stockage

Le foie est le principal organe de stockage du fer et différentes protéines interviennent dans ce mécanisme de stockage dont la ferritine.

La ferritine, protéine majeure de stockage intracellulaire, est l'association du  $\text{Fe}^{3+}$  et de l'apoferritine, protéine composée de 24 sous-unités différentes formant une enveloppe sphérique ainsi qu'une cavité centrale dans laquelle le noyau ferrique en excès dans la cellule vient s'accumuler. Il s'agit d'une molécule de fort poids moléculaire, ubiquitaire et qui peut stocker jusqu'à 3500 voire 4000 atomes de fer par unité (23). Les sous-unités d'apoferritine présentent des ferroxydases permettant l'oxydation du  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$  pour l'entrée dans la molécule de ferritine et des ferriréductases pour catalyser le  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  mobilisable. Ainsi, le fer est stocké sous forme  $\text{Fe}^{3+}$ , chimiquement inactif quand il est lié à la ferritine ; il sera facilement mobilisable au niveau du foie et de la rate. Il est sous forme  $\text{Fe}^{2+}$  quand il est mobilisé pour être utilisé par la cellule.

L'hémosidérine est une protéine n'intervenant qu'en cas de surcharge ferrique. Elle fixe le fer sous forme  $\text{Fe}^{3+}$  et constitue une réserve de fer peu mobilisable. Elle forme également des agrégats de molécules de ferritine.

Le stockage du fer est réalisé par un mécanisme très spécifiquement régulé. Il existe une relation étroite entre le taux de ferritine plasmatique et les réserves en fer. En cas d'augmentation de la quantité de fer intracellulaire non justifiée par des besoins accrus ou une utilisation défailante, sans restriction des apports, la synthèse de ferritine est accrue. En cas d'accumulation, cette dernière est alors convertie en hémosidérine.

Une augmentation du taux de ferritine dans le sang reflète une cytolysse hépatique, un syndrome inflammatoire ou un syndrome de surcharge tissulaire.

Le mécanisme de stockage du fer est illustré par la figure 5.

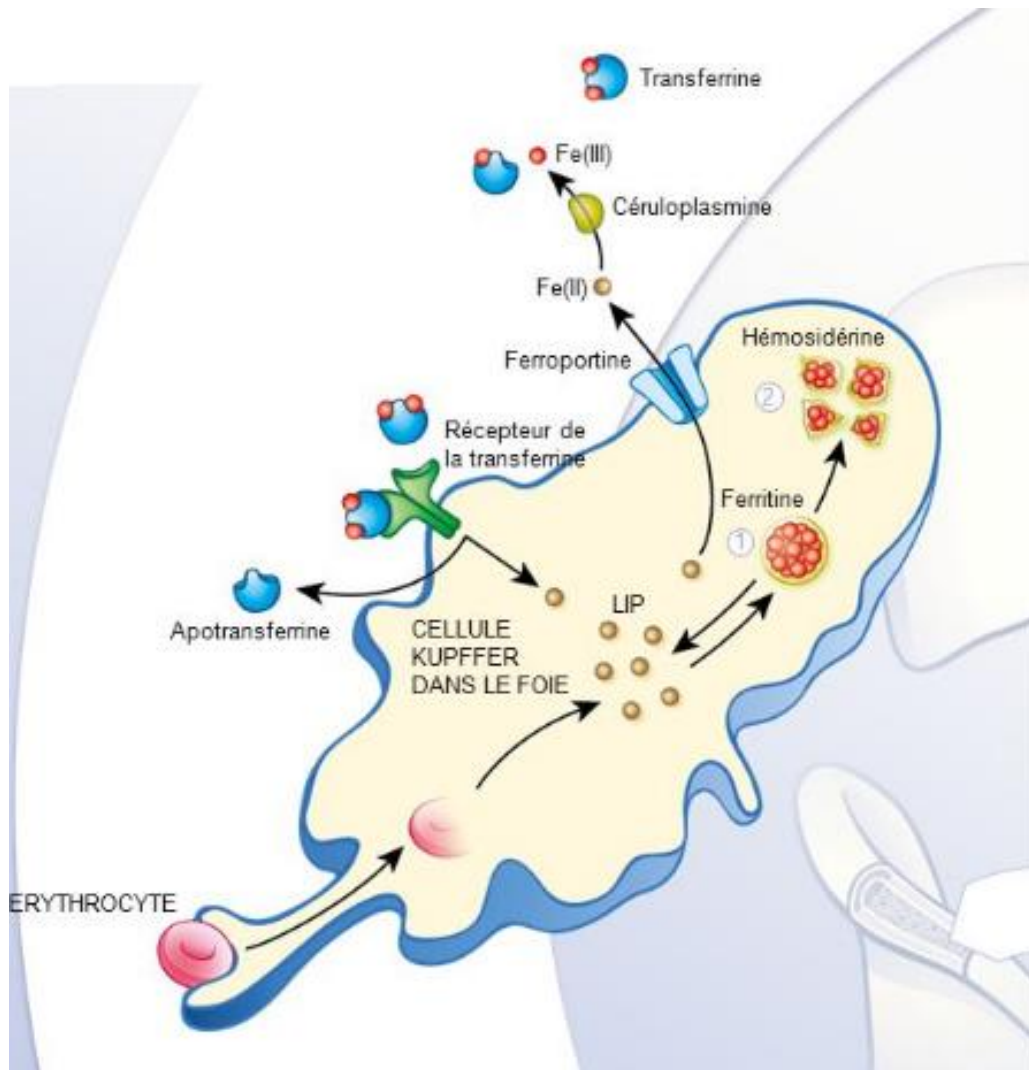


Figure 5 : Métabolisme du fer – stockage (21)

#### d. Recyclage

La quantité de fer nécessaire à notre organisme provient, pour une faible part, des apports alimentaires tandis que l'essentiel provient du recyclage du fer à partir de la lyse des globules rouges. Différents types de cellules interviennent dans ce processus de recyclage tels que les macrophages de la rate et de la moelle osseuse, de même que les cellules de Kupffer en moindre importance.

Les érythrocytes sénescents sont phagocytés par les macrophages. L'hémoglobine est alors libérée sous l'action de l'hème oxygénase et le fer est transporté dans le secteur plasmatique grâce à la ferroportine couplée à la céruloplasmine ou pris en charge par la ferritine pour être stocké et utilisé ultérieurement (16). Ce processus d'érythrophagocytose illustré sur la figure 6 permet une libération de fer d'environ 20 mg par jour et il est essentiel pour fournir la quantité nécessaire au processus d'érythropoïèse (12, 16, 24).

Le recyclage du fer héminique est principalement contrôlé par l'hepcidine plasmatique, l'expression de celle-ci étant fortement régulée par l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse. Il est également contrôlé par la ferroportine présente à la surface des macrophages, elle-même contrôlée de façon systémique par l'hepcidine circulante.

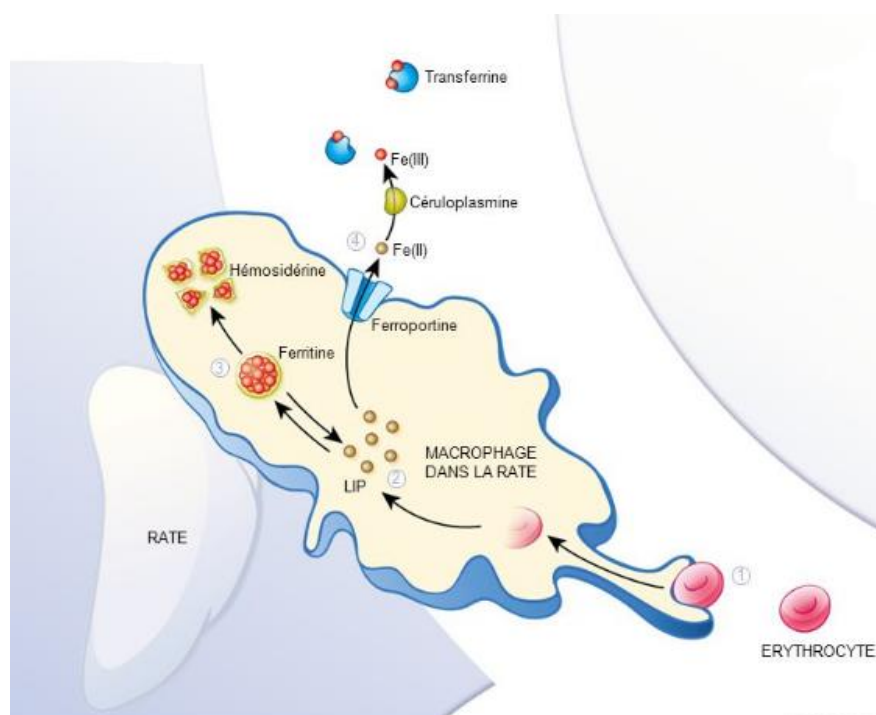


Figure 6 : Métabolisme du fer – recyclage (21)

### e. Régulation

L'homéostasie du fer est un ensemble de processus nécessitant un contrôle étroit. La régulation du métabolisme du fer s'effectue au niveau systémique par l'hepcidine au niveau cellulaire par le système IRE/IRP (Iron Responsive Element/Iron Regulatory Protein) (22).

Au niveau de l'organisme, l'objectif majeur est de réguler la concentration en fer dans le plasma. Pour ce maintien du fer sérique, et de la saturation de la transferrine, deux ensembles cellulaires sont largement impliqués : les macrophages et les entérocytes. Il est à noter que l'hépatocyte joue également un rôle clé dans la régulation du métabolisme du fer par production de l'hepcidine.

Le contrôle de la libération du fer au niveau plasmatique implique une interaction entre l'hepcidine, petit peptide majoritairement produit par l'hépatocyte et sécrété dans le courant sanguin, et la ferroportine exportant le fer particulièrement présent sur les entérocytes et les macrophages. Cette interaction induit la dégradation de la ferroportine par phosphorylation et internalisation, bloquant la sortie du fer des macrophages et des cellules duodénales et entraînant donc une diminution de la concentration en fer dans le plasma (25). Il existe une corrélation inverse entre le taux d'hepcidine et la concentration plasmatique du fer. La régulation de l'hepcidine joue un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme du fer puisqu'une forte concentration en hepcidine induit une forte dégradation de ferroportine et donc des anémies microcytaires au long cours, alors qu'une concentration basse aura tendance à induire l'apparition de surcharges en fer. Une diminution de la concentration en hepcidine est aussi en faveur de l'érythropoïèse par augmentation de la quantité de fer biodisponible dans le plasma. Le statut en fer de l'organisme intervient également dans la régulation de l'expression de l'hepcidine. En effet, une surcharge en fer induit une élévation de la production d'hepcidine en augmentant la transcription du gène alors qu'une carence en fer réprime la synthèse d'hepcidine et augmente l'absorption intestinale du fer.

Au niveau du contrôle de l'homéostasie cellulaire du fer, le mécanisme majeur permettant de protéger la cellule est le système IRE/IRP. Ce système permet l'adaptation de l'entrée en fer lié à la transferrine dans la cellule ainsi que l'adaptation de la capacité de stockage du fer au niveau intracellulaire pour éviter l'apparition de situations délétères pour la cellule. Les structures IRE sont possédées par les ARN de la ferritine et du récepteur de la transferrine 1.

Le fer régule de façon opposée la synthèse de la ferritine et de la transferrine par un mécanisme similaire au niveau traductionnel. En cas de carence en fer, les protéines IRP interagissent avec ces structures IRE afin de limiter la synthèse de ferritine et de favoriser la synthèse du récepteur de la transferrine comme illustré sur la figure 7. En cas de surcharge en fer, c'est le mécanisme inverse qui se produit (26) comme le montre la figure 8.

En définitive, la **régulation systémique** permet le maintien du stock en fer et sa répartition à des niveaux adéquats. La **régulation cellulaire** quant à elle permet d'assurer des fonctions biologiques optimales. Le foie joue un rôle majeur dans l'homéostasie du fer puisqu'il est le siège de la synthèse d'hepcidine, protéine clé de l'équilibre du fer dans l'organisme (27). Cette régulation est importante car l'organisme n'a pas de moyen efficace pour excréter le fer. L'homéostasie du fer repose sur un contrôle précis de sa résorption intestinale, de son exploitation pour l'érythropoïèse, de son recyclage à partir des érythrocytes et de ses réserves dans les hépatocytes et les macrophages.

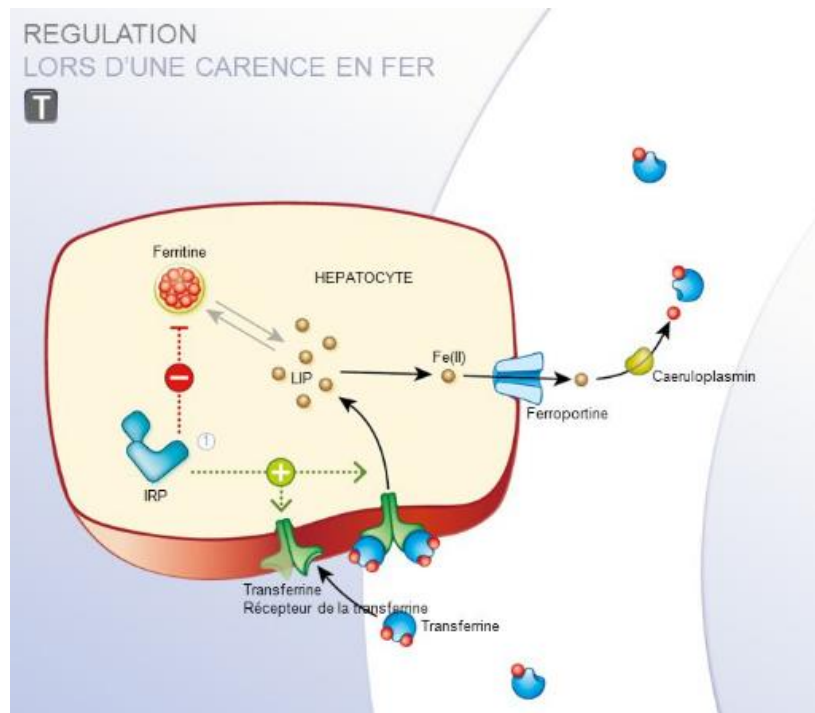


Figure 7 : Métabolisme du fer – régulation en cas de carence en fer (21)

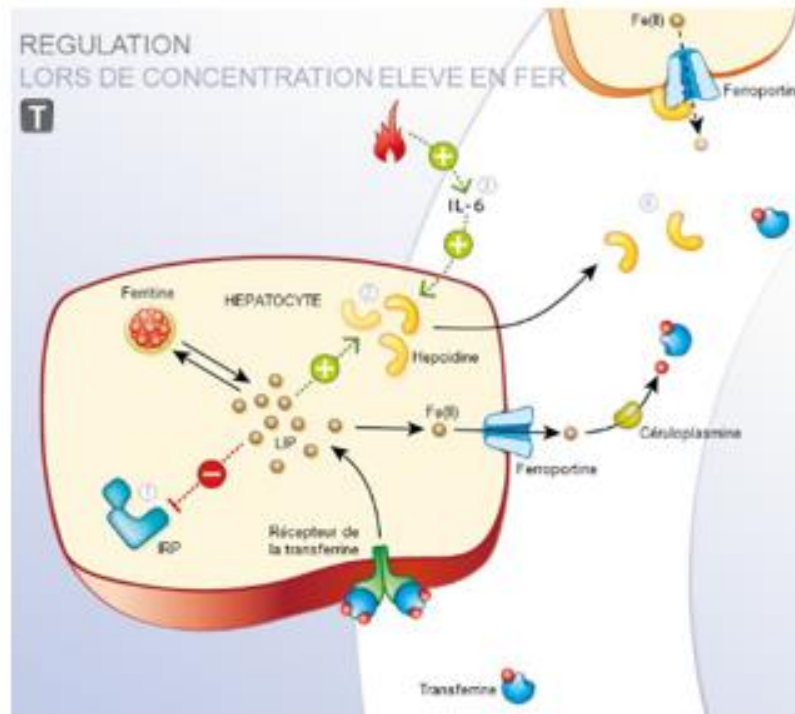


Figure 8 : Métabolisme du fer – régulation en cas de surcharge en fer (21)



#### IV) Fer et érythropoïèse

L'érythropoïèse journalière nécessite 25 à 30 mg de fer. Cette quantité de fer provient essentiellement du recyclage du fer hémérique par les macrophages, suite à la phagocytose et au catabolisme des globules rouges sénescents (28). Rappelons que les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse acquièrent leur fer par endocytose du complexe  $\text{Fe}^{3+}$ -transferrine fixé sur le récepteur à la transferrine. Le fer dans l'endosome est dissocié de sa liaison à la transferrine suite à l'acidification par une ATPase endosomale, puis il est réduit en  $\text{Fe}^{2+}$  par la ferri-réductase endosomale STEAP 3 (Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3) (29). Le fer est alors libéré de l'endosome par l'intermédiaire du co-transporteur DMT1 pour passer dans le cytosol de l'érythroblaste et participer à la synthèse de l'hème par la mitochondrie comme indiqué sur la figure 9 (28,30).

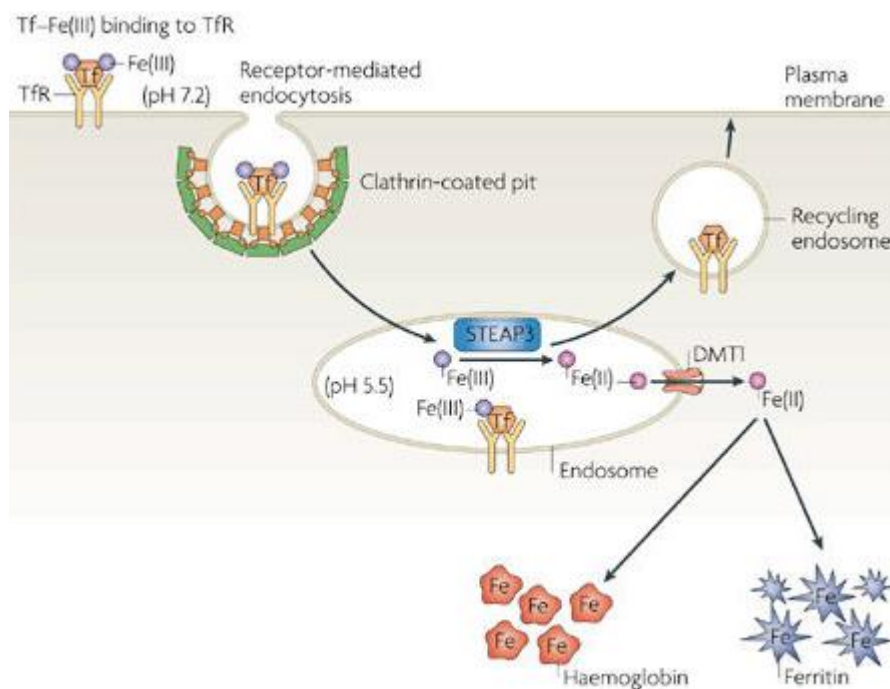


Figure 9 : Endocytose du fer lié à la transferrine (31)

La synthèse de l'hème est majoritairement réalisée dans les mitochondries et nécessite un ensemble de réactions enzymatiques aboutissant à la synthèse de porphyrines. Quatre molécules d'hème sont nécessaires et sont associées à des chaînes de globines pour former l'hémoglobine.

La quantité de ferroportine exprimée à la membrane des macrophages joue un rôle majeur dans le contrôle de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse (32). De plus, étant donné la grande quantité de fer nécessaire à la production journalière des globules rouges, l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'homéostasie du fer et donc dans la régulation de la synthèse d'hepcidine (27). Ainsi, dans les situations où l'érythropoïèse est stimulée (saignements, hémolyse, hypoxie, injections d'EPO...), la synthèse d'hepcidine est complètement réprimée.

Étant donné le caractère indispensable du processus d'érythropoïèse, notamment pour le transport d'oxygène, les précurseurs érythroïdes immatures sont les principales cellules consommatrices de fer dans l'organisme (33).

## V) **Bilan biologique de la carence martiale**

Le bilan biologique de la carence martiale englobe un ensemble de paramètres, aussi bien hématologiques que biochimiques, visant à évaluer le statut en fer des patients. L'identification d'une carence martiale est possible grâce aux dosages sanguins des marqueurs du métabolisme du fer qui sont mentionnés dans le tableau 2.

### 1) **Bilan biochimique**

#### **Fer sérique**

Le dosage isolé du fer circulant est sans intérêt puisqu'il est sujet à des variations nyctémérales. Il doit être associé aux autres paramètres du bilan martial pour pouvoir être interprété.

#### **Transferrine**

Le dosage du fer sérique doit notamment être associé au dosage de la transferrine, protéine de transport du fer, qui permet alors le calcul du CST.

#### **Coefficient de saturation de la transferrine**

Le CST est calculé selon la formule :  $CST (\%) = \frac{\text{concentration en fer plasmatique } (\mu\text{mol/L})}{[25 \times \text{concentration en transferrine } (\text{g/L})]}$  (34). La valeur normale du CST est comprise entre 20% et 40% ; une valeur trop faible de ce paramètre permet d'orienter le diagnostic vers une carence martiale étant donné que l'épuisement progressif des réserves en fer entraîne une augmentation de la fabrication de la transferrine par le foie (34).

#### **Ferritine**

Le taux de ferritine sérique reflète les stocks en fer de l'organisme. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), il s'agit du marqueur à doser en priorité. Une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer et il est inutile de

doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas (1). C'est donc le dosage de référence pour évaluer une carence martiale.

Il n'y a ainsi pas d'indication à doser le fer seul, ni la combinaison fer sérique plus ferritine sans la transferrine pour le diagnostic d'une carence martiale (1). Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine, forme tronquée de la partie transmembranaire du récepteur de la transferrine, est limité à de rares situations en milieu spécialisé. Leur concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité de récepteurs présents en surface des cellules hématopoïétiques et augmente en cas de carence en fer (34).

## **2) Bilan hématologique**

A ces paramètres biochimiques, il est indispensable d'ajouter un examen hématologique non spécifique : l'hémogramme. En effet, en cas de suspicion de carence martiale, les paramètres tels que l'hémoglobine, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), permettent de confirmer une présomption et justifient alors la pratique d'un bilan ferrique plus spécifique. L'hémoglobine est le paramètre qui permet de poser le diagnostic d'anémie. Le VGM permet de caractériser le type d'anémie : microcytaire, normocytaire ou macrocytaire. La CCMH et la TCMH permettent de mettre en évidence le caractère hypochrome d'une anémie.

En cas d'anémie par carence martiale, l'hémoglobine est diminuée et l'anémie est qualifiée de microcytaire et hypochrome du fait d'une taille des globules rouges diminuée et d'une concentration en hémoglobine moins importante dans les globules rouges.

Par conséquent, le diagnostic de carence martiale ne peut reposer que sur la combinaison de paramètres biologiques et hématologiques, mais il est également indispensable de tenir compte du contexte clinique pour confirmer cette pathologie.

<b>Marqueurs du bilan ferrique</b>	Fer sérique	Diminué
	Transferrine	Augmentée
	CST	Très fortement diminué
	Ferritine	Diminuée
	Récepteurs solubles à la transferrine	Augmentés
	Marqueurs inflammatoires	Normaux
<b>Paramètres hématologiques</b>	Hémoglobine	Fortement diminuée
	VGM	Fortement diminué
	CCMH	Diminuée
	Réticulocytes	Normaux

Tableau 2 : Variations des paramètres biochimiques et hématologiques du métabolisme du fer dans l'anémie ferriprive

En résumé, la HAS recommande en première intention de réaliser le dosage de la ferritine, quelle que soit la situation clinique. En effet, une diminution du taux de ferritine sérique suffit à confirmer le diagnostic de carence martiale puisque la carence en fer se traduit d'abord par une diminution des réserves. Dans les cas où la ferritinémie est abaissée, il est inutile de doser d'autres marqueurs du métabolisme du fer. Dans les cas où le taux de ferritine n'est pas diminué, la mesure du CST est une aide au diagnostic de carence martiale car il reflète le fer disponible pour l'érythropoïèse. Un CST diminué représente une insuffisance de transport du fer pour les cellules assurant l'érythropoïèse (35).

En revanche, dans son rapport sur le choix des examens du métabolisme du fer à réaliser en cas de suspicion de carence en fer, la HAS rappelle l'**inutilité de doser le fer sérique seul** puisque celui-ci est sujet à des variations nyctémérales intra-individuelles importantes. De plus, le taux de fer sérique diminue au cours de la carence martiale mais aussi en situation d'inflammation (36,37). Son interprétation doit donc se faire avec prudence et nécessite d'y associer la valeur de la transferrine pour pouvoir calculer le CST (38). Il est également inutile d'associer au fer sérique le dosage de la ferritine sérique, sans y associer le taux de transferrine. Enfin, le dosage des récepteurs solubles de la transferrine, majoritairement exprimés sur les précurseurs érythrocytaires dans la moelle osseuse et dont la forme soluble

est obtenue par protéolyse de la forme membranaire, n'est pas recommandé. En effet, malgré son indépendance par rapport au statut inflammatoire, les études montrent des résultats hétérogènes (35). Ce dosage présente un intérêt uniquement dans de rares situations d'hématologie spécialisée dans lesquelles les autres marqueurs du métabolisme du fer ne sont pas interprétables.

Le tableau 3 indique les principaux éléments biochimiques du diagnostic de carence en fer. La prise en compte de l'hémogramme et du contexte clinique est néanmoins indispensable pour analyser les marqueurs du métabolisme du fer.

<b>Bilan à réaliser</b>	<b>Ferritine</b>	Une diminution du taux de ferritine sérique suffit à confirmer le diagnostic de carence martiale.
	<b>CST</b>	En cas de ferritinémie non diminuée.
<b>Bilan à ne pas réaliser</b>	<b>Fer sérique seul</b>	Variations nyctémérales intra-individuelles importantes + diminution en situation d'inflammation.
	<b>Fer sérique + ferritine</b>	Inutiles si non associés au taux de transferrine.
	<b>Récepteurs solubles à la transferrine</b>	Résultats hétérogènes.

Tableau 3 : Eléments biochimiques du diagnostic de carence en fer

## **VI) Prise en charge thérapeutique de la carence martiale**

La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) des spécialités de supplémentation ferrique actuellement sur le marché est la suivante :

B : Sang et organes hématopoïétiques

B03 : Préparations antianémiques

B03A : Préparations martiales

B03AA : Fer bivalent, préparations orales

B03AA01 : Sulfate ferreux - glycine

B03AA02 : Fumarate ferreux

B03AA03 : Gluconate ferreux

B03AA04 : Carbonate ferreux

B03AA05 : Chlorure ferreux

B03AA06 : Succinate ferreux

B03AA07 : Sulfate ferreux

B03AA08 : Tartrate ferreux

B03AA09 : Aspartate ferreux

B03AA10 : Ascorbate ferreux

B03AA11 : Iodure ferreux

B03AB : Fer trivalent, préparations orales

B03AB01 : Citrate de fer sodique

B03AB02 : Oxyde de fer sucre

B03AB03 : Edétate de fer sodique

B03AB04 : Hydroxyde ferrique

B03AB05 : Complexes oxyde ferrique – polymaltose

B03AB07 : Complexe de fer – chondroïtine sulfate

B03AB08 : Acetyl transferrine ferrique

B03AB09 : Proteinosuccinylate ferrique

B03AB10 : Maltol ferrique

B03AC : Fer, préparations parentérales

B03AD : Fer en association avec l'acide folique

B03AD01 : Complexes d'acides aminés ferreux

B03AD02 : Fumarate ferreux

B03AD03 : Sulfate ferreux

B03AD04 : Complexes oxyde ferrique - polymaltose

B03AE : Fer dans d'autres associations

B03AE01 : Fer, vitamine B12 et acide folique

B03AE02 : Fer, polyvitamines et acide folique

B03AE03 : Fer et polyvitamines

B03AE04 : Fer, polyvitamines et minéraux

B03AE10 : Associations diverses à base de fer

## 1) Les spécialités à base de fer commercialisées pour la voie *per os*

Les prescriptions de fer pour la voie orale sont très largement répandues et font appel à un grand nombre de spécialités commercialisées. La supplémentation orale permet l'apport de sels ferreux et doit être privilégiée pour corriger une carence martiale. Certaines spécialités sont commercialisées sous forme d'association à des vitamines. Ce traitement substitutif n'est pas toujours bien toléré avec des effets indésirables majoritairement d'ordre digestif. Il est également long puisqu'il nécessite plusieurs mois de supplémentation quotidienne.

### a. Ascorbate ferreux : ASCOFER®

Présentée sous forme de gélules contenant 33 mg de fer ferreux, cette spécialité est indiquée dans l'anémie par carence martiale et dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte. Elle est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

### b. Fumarate ferreux : FUMAFER®

FUMAFER® est commercialisé sous forme de poudre dosée à 33 mg de fumarate ferreux par cuillère doseuse (soit 33 mg par gramme de poudre) et indiqué dans le traitement préventif de la carence martiale du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée.

FUMAFER® est également commercialisé sous forme de comprimés contenant 66 mg de fumarate ferreux et indiqué dans l'anémie par carence martiale et le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

Les deux formes sont disponibles à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

### c. Gluconate ferreux + cuivre + manganèse : TOT'HEMA®

TOT'HEMA® se présente sous la forme de solution buvable, en ampoules de 10 mL. Chaque ampoule contient 50 mg de fer (sous forme de gluconate ferreux : 399,73 mg/ampoule), 1,33 mg de manganèse (sous forme de gluconate : 10,78 mg/ampoule) et 0,70 mg de cuivre (sous forme de gluconate : 5 mg/ampoule). Les indications de cette spécialité sont le traitement curatif de l'anémie par carence martiale de l'adulte, de l'enfant et du nourrisson, et les traitements préventif et curatif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson



prématuré, jumeau ou né de mère carencée, quand un apport alimentaire en fer suffisant ne peut être assuré.

**d. Sodium ferédétate : FERROSTRANE®**

La spécialité FERROSTRANE® est indiquée chez les adultes, les nourrissons, les enfants, les adolescents et les personnes âgées dans le traitement de l'anémie par carence martiale et le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée. Elle se présente sous forme de sirop contenant 0,68 g de fer pour 100 mL. Cette forme est disponible à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

**e. Succinate ferreux + acide succinique : INOFER®**

Présentée sous forme de comprimés pelliculés, la spécialité INOFER® contient 100 mg de succinate ferreux par comprimé (soit 32,5 mg de fer par comprimé). Elle est indiquée dans le traitement de l'anémie par carence martiale et le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

**f. Sulfate ferreux : TARDYFERON®, TIMOFEROL®**

TARDYFERON® est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale et dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. Il contient 80 mg de fer par comprimé. Il existe également une spécialité dosée à 50 mg réservée à la femme enceinte et une spécialité associée à 0,35mg d'acide folique (TARDYFERON B9®) indiquée uniquement dans le traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré. A l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, TARDYFERON B9® a été radié du livret thérapeutique en raison de la suppression de son agrément aux collectivités.

La spécialité TIMOFEROL® est commercialisée sous forme de gélules ou de comprimés dans lesquels 50 mg de fer sont associés à 30 mg d'acide ascorbique. Elle est indiquée dans le traitement de l'anémie par carence martiale et le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

**g. Sulfate ferreux + acide ascorbique : FERO-GRAD VITAMINE C<sup>®</sup>**

FERO-GRAD VITAMINE C<sup>®</sup> est une spécialité contenant 325 mg de sulfate ferreux (soit 105 mg de fer par comprimé) combiné à 500 mg d'acide ascorbique. Elle est réservée à l'adulte et est indiquée dans le traitement curatif de l'anémie par carence martiale et le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

**2) Les spécialités à base de fer commercialisées pour la voie injectable**

Les spécialités de fer pour la voie injectable sont indiquées quand la voie orale est insuffisante ou mal tolérée et lors de carences en fer sévères qui nécessitent une supplémentation rapide. Il en existe actuellement deux types : le fer en association au saccharose ou le carboxymaltose ferrique. L'administration de ces spécialités se fait par la voie intraveineuse ou dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse. Le choc anaphylactique est l'effet indésirable principal et grave qui peut survenir lors de l'administration de ces spécialités.

**a. Carboxymaltose ferrique : FERINJECT<sup>®</sup>**

La solution injectable de carboxymaltose ferrique pour perfusion intraveineuse FERINJECT<sup>®</sup> se présente sous la forme de flacons contenant 50 mg de fer par millilitre de solution. Il existe trois volumes de flacons : 2 mL, 10 mL et 20 mL. Seuls les flacons de 10 mL, soit 500 mg et 20 mL, soit 1000 mg sont référencés à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. FERINJECT<sup>®</sup> 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 carence martiale devant reposer sur des examens biologiques appropriés.

**b. Fer + saccharose : FER ARROW<sup>®</sup>, FER MYLAN<sup>®</sup>,  
FER PANPHARMA<sup>®</sup>, FER SANDOZ<sup>®</sup>, VENOFER<sup>®</sup>**

La spécialité VENOFER<sup>®</sup> et ses génériques se présentent sous forme de solution injectable intraveineuse à 20 mg/mL de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose, commercialisée

dans des flacons unitaires de 5 mL. Elle est indiquée dans le traitement de l'anémie par carence martiale dans les cas suivants :

- 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, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/100 mL) et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 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 < 10,5 g/100 mL) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Tout comme la spécialité FERINJECT<sup>®</sup>, le VENOFER<sup>®</sup> ou ses génériques ne doivent être administrés que si l'indication est confirmée par des examens appropriés.

### c. Posologies du fer injectable

#### FERINJECT<sup>®</sup>

La dose cumulée de FERINJECT<sup>®</sup> nécessaire pour restaurer les réserves en fer est déterminée à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine du patient et ne doit pas être dépassée (39) :

Hémoglobine (g/dL)	Patients avec un poids corporel de 35 kg à < 70 kg	Patients avec un poids corporel ≥ 70 kg
< 10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 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.

La dose unique de FERINJECT<sup>®</sup> à ne pas dépasser est de 1000 mg de fer (20 mL) par jour. De plus, il ne faut pas administrer 1000 mg de fer (20 mL) plus d'une fois par semaine.

FERINJECT<sup>®</sup> peut être administré par voie intraveineuse, sans dilution préalable, à une dose allant jusqu'à 1000 mg de fer, sans dépasser 15 mg/kg de poids corporel.

Pour les doses supérieures à 200 mg et jusqu'à 500 mg de fer, Ferinject<sup>®</sup> doit être administré à un débit de 100 mg/min, soit 2 à 5 minutes. Pour les doses supérieures à 500 mg et jusqu'à 1000 mg de fer, Ferinject<sup>®</sup> doit être administré en 15 minutes.

FERINJECT<sup>®</sup> peut également être administré en perfusion intraveineuse à une dose unique maximale pouvant atteindre 1000 mg de fer, sans dépasser 20 mg/kg de poids corporel. En cas de perfusion intraveineuse, FERINJECT<sup>®</sup> doit être dilué exclusivement dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % comme suit :

<b>Ferinject<sup>®</sup></b>	<b>Fer</b>	<b>Quantité maximale de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %</b>	<b>Durée minimum d'administration</b>
2 à 4 mL	100 à 200 mg	50 mL	-
≥4 à 10 mL	≥200 à 500 mg	100 mL	6 minutes
≥10 à 20 mL	≥500 à 1000 mg	250 mL	15 minutes

Pour des raisons de stabilité, les dilutions à des concentrations inférieures à 2 mg de fer par mL ne sont pas autorisées.

FERINJECT<sup>®</sup> peut être administré directement, non dilué dans la ligne veineuse du dialyseur pendant une séance d'hémodialyse, ou par perfusion.

FERINJECT<sup>®</sup> ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

**FER ARROW<sup>®</sup>, FER MYLAN<sup>®</sup>, FER PANPHARMA<sup>®</sup>, FER SANDOZ<sup>®</sup>, VENOFER<sup>®</sup>**

La posologie par injection de VENOFER<sup>®</sup> ou de ses génériques ne doit pas dépasser 300 mg chez l'adulte. La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, du taux d'hémoglobine, de la ferritinémie basale et de la perte de fer attendue (40).

Il s'agit donc d'une adaptation posologique individuelle pouvant être calculée selon la formule de Ganzoni :

$$\text{Déficit en fer total (mg)} = \text{poids corporel (kg)} \times (\text{Hb cible}^* - \text{Hb actuelle}) (\text{g/dL}) \times 2,4^{**} + \text{réserves de fer (mg)}$$

Avec :

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

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

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

**La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.**

## **VII) Codage des séjours à l'hôpital**

### **1) Historique du codage**

L'acte de codage est apparu en 1982 dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et était, à l'origine, dénué de toute notion de tarification. Son objectif était de servir d'outil épidémiologique, en permettant la création de la première base de données permanente et médicalisée au niveau national.

Depuis la loi du 31 juillet 1991, tous les établissements de santé, aussi bien publics que privés, procèdent à l'évaluation et à l'analyse de leur activité. L'arrêté du 20 septembre 1994 et la circulaire du 10 mai 1995 fixent l'obligation aux établissements hospitaliers de transmettre à l'Agence Régionale de Santé (ARS) un certain nombre d'informations concernant leur activité et les coûts afférents à cette activité.

A partir de l'instauration de la tarification à l'activité (T2A), en 2005, le codage a progressivement servi d'outil pour financer les hôpitaux sur la base de leur activité. Aujourd'hui, le PMSI correspond à un système d'allocation budgétaire corrélé à l'activité réelle des hôpitaux.

Le PMSI est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière. Le PMSI et par analogie, l'acte de codage, permettent de comparer l'activité des différents établissements de santé afin de valoriser cette activité et de la rémunérer en conséquence. De ce fait, le PMSI constitue un outil de réduction des inégalités de ressources entre établissements de santé, entre départements et régions.

### **2) Principe général du codage**

Les diagnostics médicaux, principaux, reliés et associés, qui décrivent la ou les pathologies pour lesquelles le patient a été hospitalisé doivent être traduits en code à l'aide de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10). L'obligation de coder revient au médecin clinicien. Depuis la création des départements d'information médicale (DIM) dans les établissements de santé en 1989, le médecin du DIM est le garant de la collecte des

données de santé et de la qualité de la codification. Il veille à la confidentialité des données concernant les patients.

Un résumé de sortie standardisé (RSS) est constitué à l'issue de chaque séjour. Il regroupe l'ensemble des informations contenues dans les Résumés d'Unité Médicale (RUM) qui composent le séjour dans l'établissement de santé. Ce RSS est classé dans un Groupe Homogène de Malades (GHM) qui regroupe des séjours ayant consommé un niveau similaire de ressources du point de vue médical et des coûts associés. Il existe, pour la plupart des GHM, des tarifs différents valorisant 4 niveaux de sévérité. Ces tarifs, publiés chaque année, sont appelés des Groupes Homogènes de Séjours (GHS).

En conséquence, la tarification à l'activité, secondaire à la mise en œuvre du PMSI, est un mode de financement qui implique inéluctablement les professionnels de santé de l'établissement. Le codage du séjour dépend donc directement du type de prise en charge et les éléments justificatifs formalisés doivent être retrouvés dans le dossier du patient.

#### **a. La nomenclature CIM-10**

La Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes (CIM), gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a pour but de permettre l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions et à des époques différentes. La CIM est utilisée pour transposer les diagnostics de maladies ou autres problèmes de santé en codes alphanumériques. Ceci facilite le stockage, la recherche et l'analyse des données ainsi que l'utilisation en épidémiologie, en planification et gestion sanitaire ou à des fins cliniques (41). Actuellement, c'est la version 10 qui est utilisée. Celle-ci date de 1993, mais elle fait l'objet de mises à jour annuelles.

#### **b. Diagnostic principal**

Le diagnostic principal correspond au problème de santé ayant motivé l'admission d'un patient dans une unité médicale. Il est déterminé à la fin du séjour du patient dans l'unité de soins, en prenant en compte l'ensemble des informations le concernant, y compris les résultats

d'examens effectués pendant le séjour. Il correspond ainsi à la prise en charge ayant mobilisé l'essentiel des moyens pendant le séjour.

Il peut s'agir d'une pathologie lorsque le diagnostic a été porté pendant le séjour ou si celle-ci a entraîné la réalisation d'un acte chirurgical. Il peut également correspondre à la complication d'une affection si celle-ci a mobilisé l'essentiel des moyens mis en œuvre lors de l'hospitalisation.

### **c. Diagnostic relié**

Le diagnostic relié est renseigné lorsque le diagnostic principal est insuffisant. Le diagnostic relié correspond à une pathologie chronique ou de longue durée. Il est facultatif et se doit d'éclairer le diagnostic principal.

### **d. Diagnostics associés**

Les diagnostics associés correspondent à une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins coexistant avec le diagnostic principal ou le diagnostic relié. Il peut s'agir de diagnostics associés significatifs ou documentaires.

Un diagnostic associé est significatif (DAS) s'il est pris en charge pour sa propre part à titre diagnostique ou thérapeutique ou s'il majore l'effort de prise en charge d'une autre affection.

**Le codage des diagnostics associés significatifs est essentiel pour la description et la valorisation du séjour.**

Les diagnostics associés documentaires (DAD) non codés correspondent à des maladies ou des problèmes médico-sociaux qui n'ont pas modifié la prise en charge : antécédent guéri, maladie chronique stabilisée ou traitée, symptômes ou résultats anormaux d'examens appartenant à une maladie codée par ailleurs. Ils sont présents à des fins documentaires, principalement pour des études de cas en interne.



### 3) Codage de l'anémie ferriprive et de la carence martiale dans le PMSI

Il existe plusieurs façons de coder l'anémie ferriprive et la carence martiale dans le PMSI. En fonction de la situation clinique, plusieurs codent peuvent être impliqués. L'anémie ferriprive et la carence martiale peuvent être notées en diagnostic principal, en diagnostic relié ou en diagnostic associé.

La classification CIM-10 regroupe les différentes situations d'anémies dans un ensemble de codes diagnostics dont les libellés sont indiqués dans le tableau 4 :

D460	<b>Anémie</b> réfractaire sans sidéroblastes en couronne, ainsi précisée
D461	<b>Anémie</b> réfractaire avec sidéroblastes en couronne
D462	<b>Anémie</b> réfractaire avec excès de blastes
D463	<b>Anémie</b> réfractaire avec excès de blastes en transformation
D464	<b>Anémie</b> réfractaire, non précisée
D465	<b>Anémie</b> réfractaire avec dysplasie de plusieurs lignées cellulaires
D467	Autres syndromes myélodysplasiques
D500	<b>Anémie</b> par carence en fer secondaire à une perte de sang
D508	Autres <b>anémies</b> par carence en fer
D509	<b>Anémie</b> par carence en fer, sans précision
D510	<b>Anémie</b> par carence en vitamine B12 due à une carence en facteur intrinsèque
D511	<b>Anémie</b> par carence en vitamine B12 due à une malabsorption sélective de la vitamine B12, avec protéinurie
D513	Autres <b>anémies</b> par carence alimentaire en vitamine B12
D518	Autres <b>anémies</b> par carence en vitamine B12
D519	<b>Anémie</b> par carence en vitamine B12, sans précision
D520	<b>Anémie</b> par carence alimentaire en acide folique
D521	<b>Anémie</b> par carence en acide folique due à des médicaments
D528	Autres <b>anémies</b> par carence en acide folique
D529	<b>Anémie</b> par carence en acide folique, sans précision
D530	<b>Anémie</b> par carence en protéines
D531	Autres <b>anémies</b> mégaloblastiques, non classées ailleurs
D532	<b>Anémie</b> scorbutique

D538	Autres <b>anémies</b> nutritionnelles précisées
D539	<b>Anémie</b> nutritionnelle, sans précision
D550	<b>Anémie</b> due à une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase
D551	<b>Anémie</b> due à d'autres anomalies du métabolisme du glutathion
D552	<b>Anémie</b> due à des anomalies des enzymes glycolytiques
D553	<b>Anémie</b> due à des anomalies du métabolisme des nucléotides
D558	Autres <b>anémies</b> dues à des anomalies enzymatiques
D559	<b>Anémie</b> due à des anomalies enzymatiques, sans précision
D561	Bêta-thalassémie
D569	Thalassémie, sans précision
D570	<b>Anémie</b> à hématies falciformes [ <b>anémie</b> drépanocytaire] avec crises
D571	<b>Anémie</b> à hématies falciformes
D580	Sphérocytose héréditaire
D581	Elliptocytose héréditaire
D588	Autres <b>anémies</b> hémolytiques héréditaires précisées
D589	<b>Anémie</b> hémolytique héréditaire, sans précision
D590	<b>Anémie</b> hémolytique auto-immune, due à des médicaments
D591	Autres <b>anémies</b> hémolytiques auto-immunes
D592	<b>Anémie</b> hémolytique non auto-immune, due à des médicaments
D594	Autres <b>anémies</b> hémolytiques non auto-immunes
D598	Autres <b>anémies</b> hémolytiques acquises
D599	<b>Anémie</b> hémolytique acquise, sans précision
D609	Aplasie médullaire acquise pure, sans précision
D610	Aplasie médullaire constitutionnelle
D619	Aplasie médullaire, sans précision
D62	<b>Anémie</b> posthémorragique aiguë
D630	<b>Anémie</b> au cours de maladies tumorales
D638	<b>Anémie</b> au cours d'autres maladies chroniques classées ailleurs
D640	<b>Anémie</b> sidéroblastique héréditaire
D641	<b>Anémie</b> sidéroblastique secondaire, due à une maladie
D642	<b>Anémie</b> sidéroblastique secondaire, due à des médicaments et des toxines
D643	Autres <b>anémies</b> sidéroblastiques
D644	<b>Anémie</b> dysérythropoïétique congénitale

D648	Autres <b>anémies</b> précisées
D649	<b>Anémie</b> , sans précision

Tableau 4 : Classification CIM-10 des anémies

Aucun code diagnostic en particulier ne peut être recommandé en fonction des données identifiées. Celui-ci ne peut être déterminé que par le clinicien, au regard d'une situation clinique spécifique. L'anémie par carence martiale peut être codée par 4 codes plus spécifiques de la CIM-10 (D500, D508, D509 et D62). Il faut rappeler que la moindre erreur (oubli de codes, codes approximatifs, non-respect de certaines règles...) peut entraîner un changement de GHM et donc fausser la facturation. De ce fait, la qualité et l'exhaustivité du codage sont fondamentales. Cette responsabilité est assumée par les cliniciens qui doivent, outre les objectifs médicaux, assurer une gestion optimisée des dossiers médicaux. Le dossier médical partagé devrait faciliter la standardisation du format des données pour aboutir à un gain de qualité concernant ce codage.

## **PARTIE 2 : ETUDE REALISEE**

## **I) Objectifs**

L'**objectif principal** de ce travail est d'évaluer l'utilisation clinique du Ferinject<sup>®</sup> en analysant la pertinence et la conformité des prescriptions dans les principaux services consommateurs de l'Hôpital Nord de Marseille.

Les **objectifs secondaires** sont :

- d'évaluer les pratiques dans des spécialités médicales différentes ;
- de mesurer l'impact pharmaco-économique pour optimiser les dépenses de Ferinject<sup>®</sup>.

## **II) Type d'étude**

Une étude rétrospective observationnelle des prescriptions de Ferinject<sup>®</sup> a été menée sur les années 2014, 2015 et 2016, depuis le référencement de cette spécialité au centre hospitalier de l'Hôpital Nord de Marseille dans les services de gastro-entérologie, de gynécologie-obstétrique et de médecine interne et gériatrie.

## **III) Matériels et méthodes**

### **1) Population de l'étude**

Dans cette étude, nous avons choisi d'étudier les patients hospitalisés dans les services de gastro-entérologie, de gynécologie-obstétrique, ainsi que ceux de médecine interne et gériatrie face au nombre élevé de prescriptions qui ont pu être recensées et qui représentent environ 70% des prescriptions sur la période retenue, comme le montre le tableau 5.

Les patients inclus bénéficiaient soit d'une hospitalisation conventionnelle, soit d'une hospitalisation de jour.

**Critères d'inclusion** : tous les patients qui ont eu une prescription informatisée de Ferinject<sup>®</sup> dans le logiciel Pharma<sup>®</sup>.

**Critères d'exclusion** : tous les patients qui ont eu une prescription de Ferinject® non informatisée dans le logiciel Pharma®.

Il est à noter que le service de gastro-entérologie n'a pu bénéficier du déploiement de Pharma® qu'en janvier 2015, et le service de gynécologie-obstétrique qu'en septembre 2015. Le déploiement avait été initié prioritairement pour les services de médecine interne et gériatrie, comme illustré dans le tableau 6.

## **2) Données du logiciel métier Pharma®**

Une extraction des dispensations de Ferinject® a été réalisée grâce au logiciel Pharma® pour chaque année et pour chaque dosage. Toutes les dispensations de ces services ont été répertoriées, aussi bien pour le dosage à 500 milligrammes que pour le dosage à 1000 milligrammes, comme présenté dans le tableau 6. Cette extraction a permis de classer les dispensations de Ferinject® en fonction de la date de délivrance, de l'identité du patient, du service prescripteur et de la quantité de flacons nécessaires. Le poids et la dose prescrite ont été enregistrés afin de vérifier l'adaptation posologique, comme indiqué dans le RCP.

**FERINJECT® 500 mg**

	<b><u>2014</u></b>	<i>% de prescriptions</i>	<b><u>2015</u></b>	<i>% de prescriptions</i>	<b><u>2016</u></b>	<i>% de prescriptions</i>	<b>Totaux</b>	<i>% de prescriptions</i>	<b>Effectif global</b>
Gastro-entérologie	279	42,9	110	32,1	208	42,2	597	40,2	<b>1064 (71,6%)</b>
Gynécologie - obstétrique	26	4	10	2,9	45	9,1	81	5,5	
Médecine interne - gériatrie	154	23,7	110	32,1	122	24,7	386	26	
Chirurgies	25	3,8	29	8,5	35	7,1	89	6,0	<b>422 (28,4%)</b>
Ortho-Traumatologie	84	12,9	19	5,5	17	3,4	120	8,1	
Cardiologie	24	3,7	18	5,2	13	2,6	55	3,7	
Pneumologie	2	0,3	15	4,4	8	1,6	25	1,7	
Oncologie	4	0,6	10	2,9	28	5,7	42	2,8	
Autres services	52	8,0	22	6,4	17	3,4	91	6,0	
<b>Total</b>	<b>650</b>	<b>100</b>	<b>343</b>	<b>100</b>	<b>493</b>	<b>100</b>	<b>1486</b>	<b>100</b>	

**FERINJECT® 1000 mg**

	<b><u>2014</u></b>	<i>% de prescriptions</i>	<b><u>2015</u></b>	<i>% de prescriptions</i>	<b><u>2016</u></b>	<i>% de prescriptions</i>	<b>Totaux</b>	<i>% de prescriptions</i>	<b>Effectif global</b>
Gastro-entérologie	28	38,4	268	27,4	332	20,8	628	23,7	<b>1664 (62,8%)</b>
Gynécologie - obstétrique	0	0	83	8,5	527	33	610	23,0	
Médecine interne - gériatrie	15	20,5	155	15,8	256	16	426	16,1	
Chirurgies	9	12,3	122	12,5	122	7,6	253	9,5	<b>987 (37,2%)</b>
Ortho-Traumatologie	7	9,6	117	12,0	155	9,7	279	10,5	
Cardiologie	4	5,5	80	8,2	62	3,9	146	5,5	
Pneumologie	2	2,7	60	6,1	21	1,3	83	3,1	
Oncologie	2	2,7	48	4,9	87	5,4	137	5,2	
Autres services	6	8,2	46	4,7	37	2,3	89	3,4	
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>979</b>	<b>100</b>	<b>1599</b>	<b>100</b>	<b>2651</b>	<b>100</b>	

Tableau 5 : Prescriptions de Ferinject® au CHU Nord de Marseille entre 2014 et 2016

	Année Dosage (mg)	2014		Total	2015		Total	2016		Total	Total des délivrances	Total des prescriptions interprétables
		500	1000		500	1000		500	1000			
Gastro-entérologie	Dispensations	279	28	<b>307</b>	110	268	<b>378</b>	208	332	<b>540</b>	<b>1225</b>	
	Prescriptions interprétables	4	0	<b>4</b>	75	2	<b>77</b>	138	223	<b>361</b>		<b>442</b> (36,1%)
Gynécologie-obstétrique	Dispensations	26	0	<b>26</b>	10	83	<b>93</b>	45	527	<b>572</b>	<b>691</b>	
	Prescriptions interprétables	0	0	<b>0</b>	2	3	<b>5</b>	19	419	<b>438</b>		<b>443</b> (64,1%)
Médecine interne et gériatrie	Dispensations	154	15	<b>169</b>	110	155	<b>265</b>	122	256	<b>378</b>	<b>812</b>	
	Prescriptions interprétables	75	10	<b>85</b>	83	114	<b>197</b>	151	336	<b>487</b>		<b>769</b> (94,7%)
	Nombre de dispensations	<b>502</b>			<b>736</b>		<b>+ 46,6%</b>	<b>1490</b>		<b>+ 102%</b>	<b>2728</b>	<b>+ 197%</b>
	Nombre de prescriptions interprétables	<b>89</b> (17,7%)			<b>279</b> (37,9%)			<b>1286</b> (86,3%)				<b>1654</b> (60,6%)

Tableau 6 : Dispensations et prescriptions évaluables de Ferinject® en fonction des années et des spécialités médicales



### 3) Données cliniques du logiciel Axigate®

Les données cliniques concernant les patients ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé dans le logiciel Axigate® initié en 2014 et déployé progressivement en 2015. Une autorisation de consultation des dossiers médicaux a été demandée auprès des chefs de service concernés. Le choix des données colligées dans le dossier patient informatisé Axigate® fait suite à la lettre aux professionnels de santé, émanant de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en novembre 2013, concernant le renforcement des recommandations à propos du risque de réactions graves d'hypersensibilité avec modification des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière des spécialités à base de fer pour injection intraveineuse.

Un antécédent de traitement en fer, qu'il soit *per os* ou par voie parentérale, a été noté afin de vérifier la conformité aux recommandations des prescriptions par service.

Le recueil des données a notamment pris en compte les affections ou situations particulières suivantes :

- ***MICI***

Les données de gastro-entérologie ont été individualisées en fonction du diagnostic ou non de MICI. En effet dans certaines situations, alors même qu'il n'y a pas à proprement parler de carence martiale, le fer sous forme de réserve n'est pas disponible ou pas assez rapidement mobilisable pour l'érythropoïèse. On parle de « déficit fonctionnel » en fer. Il peut être la conséquence de syndromes inflammatoires chroniques dans lesquels le compartiment sérique est déficient alors que les réserves sont pleines. Le fer par voie orale est alors peu ou pas efficace dans le traitement curatif des anémies inflammatoires car l'absorption digestive est freinée par l'augmentation de la synthèse d'hepcidine. Il en résulte que dans le cadre des MICI sévères, le traitement par voie injectable reste souvent le traitement privilégié (42).

- ***Grossesse***

L'identification de ces patientes a été réalisée car les femmes enceintes ont des recommandations spécifiques pour le traitement de la carence martiale.

- *Autres situations cliniques*

Les risques de réactions d'hypersensibilité lors de l'administration de fer injectable étant accrus chez les patients ayant des antécédents sévères d'asthme, d'eczéma ou de terrain atopique, ces critères ont également été pris en compte. Les prescriptions de fer injectable sont limitées chez ces malades afin de réduire au maximum les risques et de répondre aux recommandations de l'ANSM. Il est à noter que ces recommandations figurent dans la partie « mise en garde et précautions d'emploi » du RCP de la spécialité Ferinject<sup>®</sup>, qui spécifie que le fer parentéral doit être utilisé avec précaution en cas [...] d'asthme, d'eczéma ou d'allergies atopiques.

#### 4) Critères d'évaluation de l'usage du Ferinject<sup>®</sup>

- *Référentiels*

La conformité des prescriptions a été analysée comparativement au RCP, **mais également aux recommandations des sociétés savantes des diverses disciplines**. Les indications du RCP semblent restreintes par rapport à l'utilisation réelle du Ferinject<sup>®</sup>. Ce sont plus fréquemment les recommandations des sociétés savantes de chaque spécialité médicale qui sont suivies. Ainsi, l'évaluation du bon usage est compliquée face aux multiples référentiels disponibles : RCP, recommandations de la HAS, recommandations des sociétés savantes. Dans cette étude, les indications du RCP ont servi de référence, complétées éventuellement comme mentionné.

En **gastro-entérologie**, les patients atteints de MICI suivent les recommandations de la **HAS** en hépato-gastroentérologie qui autorisent une administration de fer par voie intraveineuse en cas de carence majeure ou mal supportée.

En **gynécologie-obstétrique**, nous avons retenu les recommandations des **sociétés savantes** de gynécologie et obstétrique qui s'adaptent aux divers motifs d'hospitalisation c'est-à-dire femme enceinte, *post-partum* et chirurgie.

En **médecine interne et gériatrie**, les recommandations sont basées sur les indications du **RCP**.

- *Marqueurs hématologiques et biologiques*

Rappelons que l'indication thérapeutique de la spécialité Ferinject® est 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 carence martiale doit donc reposer sur des examens biologiques appropriés. **De plus, il est spécifié dans le RCP de la molécule, que l'anémie non liée à une carence martiale est une contre-indication à l'utilisation de cette molécule.**

De ce fait, deux types de bilans ont été répertoriés à l'aide du logiciel Visual Patient® : la numération de formule sanguine pour connaître la valeur de l'hémoglobine ainsi que le bilan biologique ferrique avec recueil de la ferritine, du fer sérique et du CST. L'hémoglobinémie permet de vérifier s'il y a anémie ou non et la HAS recommande en priorité le dosage de la ferritine sérique afin d'identifier une carence martiale, comme indiqué dans le tableau 3.

L'analyse de l'**hémoglobine** et de la **ferritine** a permis de juger de la **conformité du bilan biologique**. Une valeur d'**hémoglobinémie** inférieure à **130 g/L**, quel que soit le sexe, a été retenue pour objectiver ou non l'anémie. La carence martiale était prouvée pour une valeur de **ferritine** inférieure à **50 µg/L**.

- *Recommandations posologiques*

L'**adaptation posologique** a été jugée conforme lorsque les recommandations ANSM étaient respectées. La dose de Ferinject® peut être administrée par voie intraveineuse, non diluée à une dose allant jusqu'à 1000 mg de fer, sans dépasser 15 mg/kg de poids corporel, ou en perfusion intraveineuse à une dose unique maximale pouvant atteindre 1000 mg de fer, sans dépasser 20 mg/kg de poids corporel.

La conformité de la **fréquence d'administration** a été analysée selon les recommandations de l'ANSM qui préconisent une dose maximale tolérée de Ferinject® de 1000 mg de fer par administration, soit 20 mL sans administrer plus de 1000 mg une fois par semaine.

Enfin, la **durée d'administration** a été jugée conforme selon le respect des recommandations du RCP, c'est-à-dire pour les doses supérieures à 200 mg et jusqu'à 500 mg de fer, Ferinject® doit être administré à un débit de 100 mg/min, soit 2 à 5 minutes. Pour les doses supérieures à 500 mg et jusqu'à 1000 mg de fer, Ferinject® doit être administré en 15 minutes.

### **5) Synthèse des données recueillies dans un tableur Excel®**

La grille de relevé des données a été réalisée et exploitée dans un tableur Excel® avec le recueil de 25 paramètres par prescription (Annexes 1 à 4).

Une partie de la grille permettait l'identification du patient et de son séjour avec la date de délivrance du Ferinject®.

Une partie de la grille concernait la prescription, avec le relevé du poids du patient, de la dose prescrite, un calcul de la dose rapportée au poids, la durée de perfusion, la fréquence d'administration et la traçabilité de l'administration. Ces informations ont été renseignées grâce à l'exploitation des données fournies par le logiciel Pharma®.

Une autre partie de la grille était centrée sur les paramètres biologiques dosés avant administration du Ferinject® : hémoglobinémie, fer sérique, ferritinémie et CST. Ces informations ont été renseignées grâce à l'exploitation des données fournies par le logiciel Visual Patient®.

Enfin, la dernière partie était ciblée sur l'historique du patient, avec un relevé des antécédents d'allergie, d'asthme, d'eczéma, de MICI et un ciblage des prescriptions chez les femmes enceintes. Ces informations ont été renseignées grâce à l'exploitation des données fournies par le logiciel Axigate®.

#### **IV) Résultats**

Dans cette étude, nous avons choisi d'étudier les prescriptions de Ferinject® chez les patients hospitalisés en gastro-entérologie, en gynécologie-obstétrique et en médecine interne et gériatrie eu égard au nombre élevé de prescriptions dans ces services entre le 01/01/2014 et le 31/12/2016.

##### **1) Résultats en gastro-entérologie**

Pour ce service, 442 prescriptions sont évaluables pour les 3 années dont 279 en hospitalisation de jour (HDJ) et 163 en hospitalisation conventionnelle (HC) comme illustré dans le tableau 7. Comme indiqué dans le tableau 6, le nombre de prescriptions est relativement similaire d'une année à l'autre, soit 307 en 2014, 378 en 2015 et 540 en 2016. En hospitalisation conventionnelle 17% des patients et en hospitalisation de jour 37% des patients ont reçu plusieurs injections de Ferinject® sur les trois années étudiées. Les caractéristiques générales des prescriptions de gastro-entérologie sont présentées dans le tableau 7.

Mode d'hospitalisation	HC	HDJ	Total
Nombre de prescriptions	<b>163</b>	<b>279</b>	<b>442</b>
Age moyen (en années)	<b>58</b> [17 ; 95]	<b>38</b> [14 ; 93]	<b>46</b> [14 ; 95]
Poids moyen (en kg)	<b>61</b> [35 ; 114]	<b>66</b> [35 ; 118]	<b>64</b> [35 ; 118]
Nombre de délivrances de Ferinject® 500 mg	87	130	<b>217</b>
Nombre de délivrances de Ferinject® 1000 mg	76	149	<b>225</b>
Administrations répétées nombre de patients	37 (23%)	103 (37%)	<b>140</b> <b>(32%)</b>
Délai moyen entre deux injections (en jours)	44	60	<b>52</b>

Tableau 7 : Caractéristiques des prescriptions en gastro-entérologie

a. **Prescriptions en hospitalisation conventionnelle chez des patients présentant une MICI**

Les résultats obtenus après analyse des prescriptions en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie chez des patients atteints de MICI sont présentés dans le tableau 8.

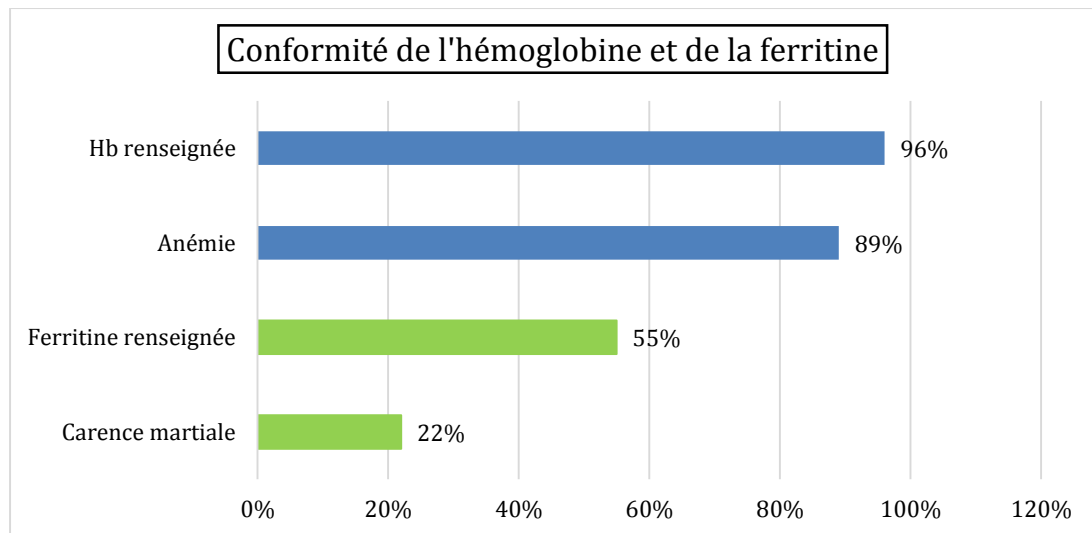
		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		55	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	55	100%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	0	0%
	<b>Asthme</b>	0	0%
	<b>Eczéma</b>	1	1,8%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	53	96%
	<b>Ferritine</b>	30	55%
	<b>Fer sérique</b>	33	60%
	<b>CST</b>	30	55%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		48	87%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		2	3,6%
<b>Poids renseigné</b>		44	80%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		4	7,3%

Tableau 8 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation conventionnelle des patients de gastro-entérologie présentant une MICI

**Données cliniques et biologiques**

En hospitalisation conventionnelle, 55 patients présentant une MICI ont reçu une perfusion de Ferinject®. La durée moyenne de séjour était de  $17 \pm 36$  jours. La médiane de séjour était de 9 jours. Aucune femme enceinte n'était présente dans cette population, aucun patient ne présentait d'allergie aux fers injectables ou aux excipients et aucun patient n'était asthmatique. Un patient (1,8%) était atteint d'eczéma.

L'hémoglobine était renseignée dans 53 cas (96%) et inférieure à 130 g/L dans 49 cas (89%) avec une moyenne de  $103 \pm 19$  g/L [73 ; 151]. La ferritine était renseignée pour 30 cas (55%) et inférieure à 50 µg/L dans 12 cas (22%), comme présenté sur la figure 10. Le fer sérique était dosé dans 33 cas (60%) et le CST dans 30 cas (55%).



**Figure 10** : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie chez des patients atteints de MICI

### **Recommandations de la HAS en hépato-gastroentérologie**

Chez ce type de patient, 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* (43, 44) .

### **Conformité des prescriptions**

Aucun patient n'avait un traitement préalable par fer sous forme orale renseigné dans son dossier. 17 patients (31%) avaient déjà eu un antécédent de traitement par Ferinject®. Pour ces 17 cas, l'hémoglobinémie était renseignée et inférieure à 130 g/L pour 16 cas sur 17 (94%). La carence martiale était objectivée pour seulement quatre de ces patients puisque la ferritine était inférieure à 50 µg/L. Ces résultats sont présentés sur la figure 11.



Ainsi, 7,3% de l'ensemble des prescriptions étaient conformes aux recommandations de la HAS. Sur ces 4 cas de prescriptions conformes, le poids était renseigné pour 3 patients donc l'adaptation de la dose était connue dans 75% des cas, comme illustré dans le tableau 8. La dose rapportée au poids était comprise entre 20 et 25 mg/kg pour les 3 patients (100%).

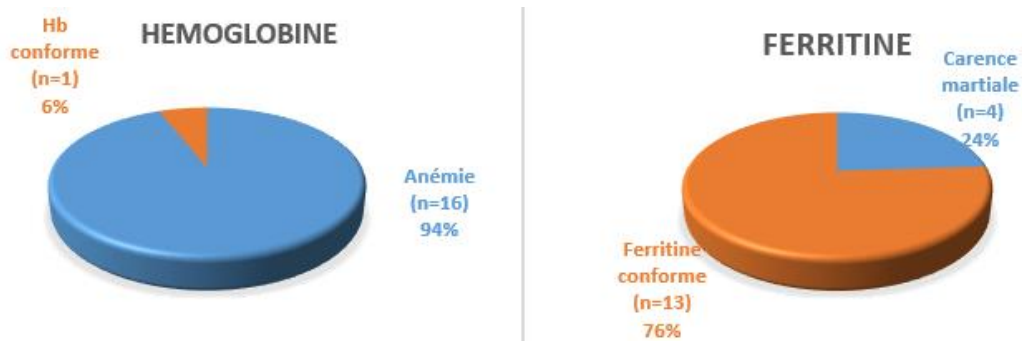


Figure 11 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en HC pour les prescriptions répondant aux recommandations des référentiels chez des patients présentant une MICI

**b. Prescriptions en hospitalisation conventionnelle chez des patients ne présentant pas de MICI**

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie chez des patients ne présentant pas de MICI sont présentés dans le tableau 9.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		108	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	0	0%
	<b>Asthme</b>	5	4,6%
	<b>Eczéma</b>	0	0%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	106	98%
	<b>Ferritine</b>	53	49%
	<b>Fer sérique</b>	68	63%
	<b>CST</b>	56	52%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		99	92%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		7	6,5%
<b>Poids renseigné</b>		92	85%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		5	4,6%

Tableau 9 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation conventionnelle des patients de gastro-entérologie ne présentant pas de MICI

**Données cliniques et biologiques**

En service de gastro-entérologie, 108 patients ne présentant pas de MICI ont été hospitalisés et ont reçu une perfusion de Ferinject<sup>®</sup>. La durée moyenne de séjour de ces patients est de 13 ± 29 jours. La médiane de séjour est de 7 jours. En ce qui concerne les antécédents, on relève 5 patients asthmatiques (4,6%).

L'hémoglobine était renseignée et inférieure à 130 g/L dans 106 cas (98%) avec une moyenne de  $96 \pm 14$  g/L [48 ; 125]. La ferritine a été dosée dans 53 cas (49%) et était inférieure à 50  $\mu$ g/L dans 33 cas (31%). Le fer sérique était dosé dans 68 cas (63%) et le CST dans 56 cas (52%).

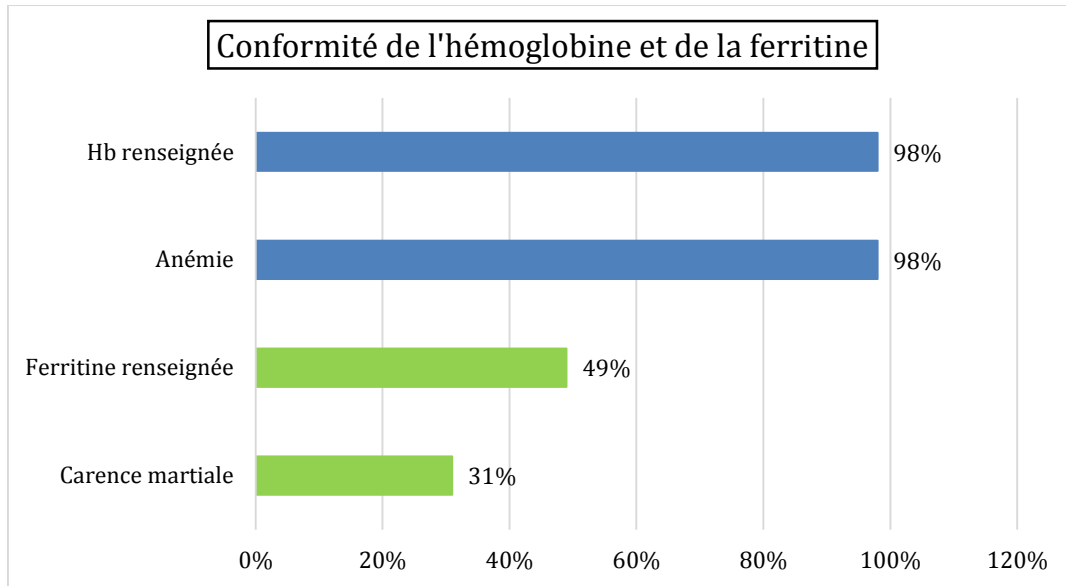


Figure 12 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie chez des patients ne présentant pas de MICI

### **Recommandations du RCP**

Les recommandations d'administration de fer injectable pour ce type de patient ne sont autres que celles de la population générale. Les fers administrés par voie orale doivent être utilisés en priorité pour la prévention et le traitement des carences martiales (39).

### **Conformité des prescriptions**

Un patient (0,9%) avait un traitement préalable en fer *per os* renseigné dans son dossier. 14 patients (13%) avaient un antécédent de traitement par fer injectable. L'hémoglobinémie était inférieure à 130 g/L dans ces 15 cas (100%). La ferritine, permettant de prouver l'anémie par carence martiale, était dosée pour seulement 5 de ces 15 cas (33%). Ces résultats sont présentés sur la figure 13.

Ainsi, 5 prescriptions suivaient les recommandations du RCP, soit 4,6% de conformité. Pour ces 5 patients, la dose rapportée au poids était calculable comme illustré dans le tableau 9 et elle était comprise entre 10 et 15 mg/kg.

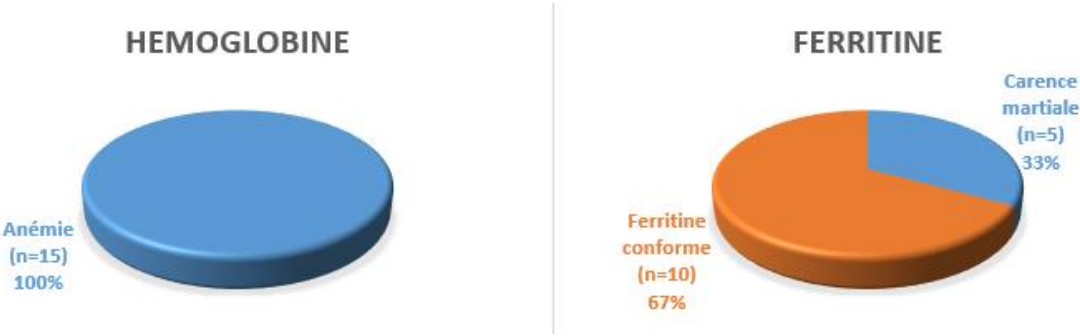


Figure 13 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en HC de gastro-entérologie pour les prescriptions répondant aux recommandations des référentiels

**c. Prescriptions en hospitalisation de jour chez des patients présentant une MICI**

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions en hospitalisation de jour de gastro-entérologie chez des patients atteints de MICI sont présentés dans le tableau 10.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		279	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	279	100%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	1	0,4%
	<b>Asthme</b>	16	5,7%
	<b>Eczéma</b>	1	0,4%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	22	7,9%
	<b>Ferritine</b>	19	6,8%
	<b>Fer sérique</b>	19	6,8%
	<b>CST</b>	20	7,2%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		269	96%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		69	25%
<b>Poids renseigné</b>		237	85%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		125	45%

Tableau 10 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation de jour des patients de gastro-entérologie présentant une MICI

**Données cliniques et biologiques**

L'administration de Ferinject<sup>®</sup> a eu lieu en service d'hospitalisation de jour pour 279 prescriptions et concernait des patients atteints d'une MICI. Dans cette population, aucune femme n'était enceinte au moment de l'injection. En revanche, 16 patients (5,7%) souffraient d'asthme et 1 patient (0,4%) était atteint d'eczéma. Un patient (0,4%) était allergique au fer injectable ou aux excipients. Il s'agissait d'une allergie à la spécialité Venofer<sup>®</sup> renseignée dans le dossier patient.

L'hémoglobine était disponible dans 22 cas (7,9%) avec une moyenne de  $119 \pm 15$  g/L [89 ; 151], la ferritine dans 19 cas (6,8%), le fer sérique dans 19 cas (6,8%) et le CST dans 20 cas (7,2%). L'entrée en hospitalisation de jour s'effectue avec le bilan biologique du patient réalisé en ville. C'est ce qui explique le manque de données dans le logiciel hospitalier Visual Patient® pour cette population de malades.

### **Recommandations de la HAS en hépato-gastroentérologie**

Chez ce type de patients, 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* (43,44).

### **Résultats obtenus**

Aucune des prescriptions analysées n'a été réalisée chez des patients précédemment traités par du fer par voie orale et 125 prescriptions (45%) ont été effectuées pour des patients ayant déjà reçus un traitement de fer par voie injectable. Ainsi, 45% des prescriptions étaient conformes aux recommandations de la HAS.

Parmi les 125 prescriptions conformes, mais dont nous ne disposons pas des données biologiques, 11 patients n'avaient pas de poids renseigné, dans leur dossier, comme illustré dans le tableau 10, ce qui signifie que l'adaptation de la dose était inconnue dans 8,8% des cas. Pour les 114 autres patients (91,2%), la dose rapportée au poids était inférieure à 10 mg/kg pour 50 cas (44%), comprise entre 10 et 15 mg/kg pour 49 cas (43%), comprise entre 15 et 20 mg/kg pour 12 cas (10%) et supérieure à 20 mg/kg pour les 3 cas restants (3%).

## 2) Résultats en gynécologie-obstétrique

En service de gynécologie-obstétrique, 443 prescriptions ont pu être évaluées de janvier 2014 à décembre 2016 dont la majorité 438, soit 99%, en 2016. Sur les trois années étudiées 4% des patientes, soit 18 patientes, ont reçu plusieurs injections de Ferinject®. Les caractéristiques générales des prescriptions de gynécologie-obstétrique sont présentées dans le tableau 11.

Motif d'hospitalisation	Nombre de prescriptions	Age moyen (en années)	Poids moyen (en kg)	Nombre de délivrances de Ferinject® 500 mg	Nombre de délivrances de Ferinject® 1000 mg
Grossesse	<b>39</b>	<b>29</b> [16 ; 40]	<b>67</b> [40 ; 95]	2	37
<i>Post-partum</i>	<b>339</b>	<b>30</b> [15 ; 52]	<b>77</b> [36 ; 150]	12	327
Chirurgie	<b>28</b>	<b>46</b> [21 ; 100]	<b>78</b> [52 ; 152]	2	26
Autre	<b>37</b>	<b>32</b> [18 ; 67]	<b>69</b> [49 ; 140]	4	33
Total	<b>443</b>	<b>31</b> [15 ; 100]	<b>75</b> [36 ; 150]	<b>20</b>	<b>423</b>

Tableau 11 : Caractéristiques des prescriptions en gynécologie-obstétrique

**a. Prescriptions réalisées chez la femme enceinte**

Les prescriptions au cours de la grossesse ont toutes été recensées dans le service de gynécologie-obstétrique et représentent 8,8% des prescriptions. Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions chez la femme enceinte sont présentés dans le tableau 12.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		39	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	39	100%
	<b>Allergie</b>	0	0%
	<b>Asthme</b>	5	13%
	<b>Eczéma</b>	0	0%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	35	90%
	<b>Ferritine</b>	7	18%
	<b>Fer sérique</b>	4	10%
	<b>CST</b>	0	0
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		36	92%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		5	13%
<b>Poids renseigné</b>		34	87%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		31	79%

Tableau 12 : Caractéristiques des prescriptions réalisées chez les femmes enceintes

**Données cliniques et biologiques**

Après analyse, 39 prescriptions ont été réalisées chez des femmes enceintes. Dans 35 cas (90%), il s'agissait de prescriptions en hospitalisation conventionnelle et pour 4 cas (10%), il s'agissait de prescriptions réalisées aux urgences gynécologiques. La durée moyenne de séjour de ces patientes était de  $11 \pm 14$  jours. La médiane de séjour de ces patientes était de 6 jours. Aucune patiente ne présentait d'antécédent de MICI, d'eczéma, ni d'allergie aux fers injectables ou aux excipients. Il faut noter que 5 patientes (13%) souffraient d'asthme.



L'hémoglobine était renseignée pour 35 cas sur 39 (90%) avec une moyenne de  $85 \pm 8$  g/L [65 ; 103]. La ferritine était disponible dans 7 cas sur 39 (18%) et le fer sérique dans 4 cas (10%). Le CST n'a été dosé pour aucune des patientes.

### **Recommandations des sociétés savantes en gynécologie-obstétrique**

Chez la femme enceinte, le fer injectable peut être utilisé en deuxième intention en cas de non correction de l'anémie ferriprive après une durée de traitement oral variable selon le taux d'hémoglobine initial et la dose administrée. L'administration de fer injectable peut également être discutée en première intention dans les situations cliniques où la correction des paramètres hématologiques doit être rapide en cas d'anémie ferriprive modérée à sévère, hémoglobininémie inférieure à 90 g/L, associée à une mauvaise tolérance maternelle avec comorbidité cardio-pulmonaire et ne nécessitant pas de correction urgente par transfusion de culot globulaire (45).

### **Conformité des prescriptions**

Après analyse de cette population de patientes, 5 patientes (13%) avaient reçu la spécialité Tardyferon B9<sup>®</sup> et 1 patiente (3%) la spécialité Fumafer<sup>®</sup>. Pour les 33 autres femmes (85%), 25 patientes (76%) avaient une hémoglobininémie inférieure à 90 g/L. Ainsi, 79% des patientes avaient un besoin potentiel en fer injectable et les prescriptions respectaient les recommandations.

Pour ces 31 patientes (79%) bénéficiant d'une prescription justifiée, la dose rapportée au poids était comprise entre 10 et 15 mg/kg pour 14 femmes (45%), entre 15 et 20 mg/kg pour 12 femmes (39%). Le poids n'étant pas renseigné pour 5 patientes (16%), l'adaptation de la dose n'a pas pu être contrôlée dans ces cas-là, comme illustré dans le tableau 12.

**b. Prescriptions réalisées en *post-partum***

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions chez les femmes en *post-partum* sont présentés dans le tableau 13.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		339	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	1	0,3%
	<b>Asthme</b>	14	4%
	<b>Eczéma</b>	1	0,3%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	337	99%
	<b>Ferritine</b>	6	1,8%
	<b>Fer sérique</b>	14	4,1%
	<b>CST</b>	5	1,5%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		315	93%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		52	15%
<b>Poids renseigné</b>		188	55%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		21	6,2%

Tableau 13 : Caractéristiques des prescriptions réalisées en *post-partum*

**Données cliniques et biologiques**

En gynécologie-obstétrique, 339 prescriptions ont été réalisées chez des patientes en *post-partum* dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle. La durée moyenne de séjour était de  $5,7 \pm 5$  jours et la médiane de séjour était de 4,7 jours. En ce qui concerne les antécédents, 14 patientes (4%) étaient asthmatiques, une patiente (0,3%) était atteinte d'eczéma et un dossier médical mentionnait une allergie au Tardyferon® (0,3%).

L'hémoglobine était disponible dans 337 cas sur 339 (99%) et inférieure à 130 g/L dans 336 cas (99,1%) avec une moyenne de  $83 \pm 8$  g/L [59 ; 143]. 6 dosages de ferritine (1,8%) et 14 dosages de fer sérique (4,1%) ont été réalisés. La ferritine était inférieure à 50 µg/L dans 5 cas (1,5%) comme illustré dans la figure 14. Le CST n'a été dosé que pour 5 patientes (1,5%).

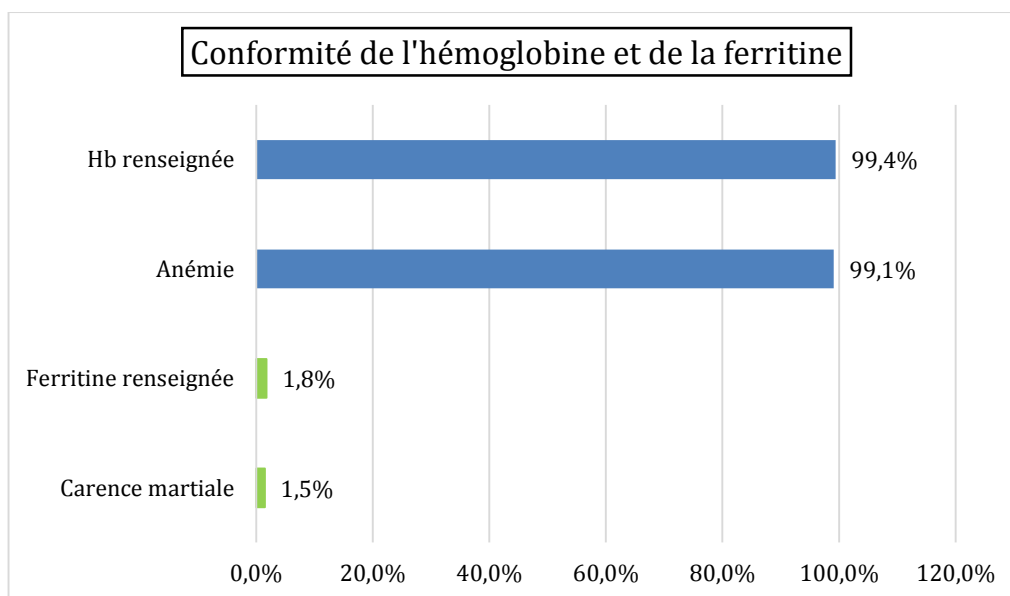


Figure 14 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en *post-partum*

### Recommandations des sociétés savantes en gynécologie-obstétrique

Les recommandations en *post-partum* sont fonction du taux d'hémoglobine et du taux de ferritine, comme présentés dans le tableau 14 (46).

	<b>Hb&lt;50 g/L</b>	<b>50≤Hb&lt;70 g/L</b>	<b>70≤Hb&lt;90-100 g/L</b>
<b>Ferritine basse</b>	Transfusion	Transfusion ou fer IV	Fer PO ou IV
<b>Ferritine normale</b>	Transfusion	Transfusion ou fer IV	Fer PO ou IV
<b>Ferritine élevée</b>	Transfusion	Transfusion	Fer PO

Tableau 14 : Recommandations des sociétés savantes en gynécologie-obstétrique

### Conformité des prescriptions

Dans la population analysée, aucune des patientes ne présentait une hémoglobinémie inférieure à 50 g/L. 15 patientes (4,4%) avaient une hémoglobine comprise entre 50 et 70 g/L mais une ferritine non renseignée. 8 patientes (2,4%) présentaient d'emblée une hémoglobinémie supérieure à 100 g/L. 308 patientes (91%) avaient une hémoglobinémie comprise entre 70 et 100 g/L, mais sans dosage de ferritine.

En définitive, 6 patientes avaient une hémoglobinémie renseignée avec une ferritine dosée et basse ou normale et 15 patientes (4,4%) avaient une hémoglobine comprise entre 50 et 70 g/L sans ferritinémie. En raison des risques liés à la transfusion, il est licite de valider la prescription de Ferinject® dans ces cas-là ; ce qui représentait ainsi 6,2% de conformité des prescriptions face aux recommandations des sociétés savantes.

La dose était adaptée au poids dans 13 cas sur 21 (62%), comme illustré dans le tableau 13, comprise entre 15 et 20 mg/kg pour 6 cas (29%), comprise entre 10 et 15 mg/kg pour 5 patientes (24%) et inférieure à 10 mg/kg pour 2 patientes (9%). Dans les 8 autres cas (38%), le poids de la patiente n'était pas renseigné.

### c. Prescriptions réalisées en chirurgie gynécologique

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions en chirurgie gynécologique sont présentés dans le tableau 15.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		28	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	0	0%
	<b>Asthme</b>	0	0%
	<b>Eczéma</b>	0	0%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	27	96%
	<b>Ferritine</b>	3	11%
	<b>Fer sérique</b>	4	14%
	<b>CST</b>	0	0%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		25	89%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		1	3,6%
<b>Poids renseigné</b>		17	61%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		26	92,9%

Tableau 15 : Caractéristiques des prescriptions réalisées en chirurgie gynécologique

#### Données cliniques et biologiques

En chirurgie gynécologique, 28 patientes ont été hospitalisées. La durée moyenne de séjour était de  $11 \pm 20$  jours et la médiane de séjour était de 5 jours. Ces patientes n'étaient pas atteintes de MICI, ni d'eczéma, ni d'asthme, ni d'allergie au fer injectable ou à ses excipients.

Pour ces patientes, l'hémoglobine était renseignée dans 27 cas sur 28 (96%) avec une moyenne de  $85 \pm 13$  g/L [68 ; 134]. Le fer sérique était renseigné dans 4 cas (14%) et la ferritine dans 3 cas (11%). En revanche, le CST n'a jamais été dosé.

### **Recommandations des sociétés savantes en gynécologie-obstétrique**

Dans le cadre de la chirurgie gynécologique, il est recommandé d'initier en première intention du fer par voie orale. Si la tolérance est mauvaise, du fer injectable peut être administré 15 jours avant l'intervention. En postopératoire, l'administration de fer injectable permet d'accélérer l'érythropoïèse et de reconstituer plus rapidement les réserves martiales (46).

### **Conformité des prescriptions**

Aucune patiente n'avait d'antécédent de traitement en fer par voie orale mais deux patientes (7,1%) avaient déjà reçu du Ferinject® au dosage de 1000 mg. 26 patientes sur 28 (93%) avaient une hémoglobine basse, c'est-à-dire inférieure à 130 g/L, avant l'injection. Ainsi, l'ensemble des patientes anémiques relevaient d'une prescription de fer injectable ; chez ces patientes, la prescription était conforme ce qui représentait un pourcentage de conformité de 92,9%.

Chez ces patientes dont la prescription était justifiée, la dose était adaptée au poids dans 16 cas sur 26 (62%), comme illustré dans le tableau 15. Elle était comprise entre 15 et 20 mg/kg pour 5 cas (31%), comprise entre 10 et 15 mg /kg pour 8 cas (50%) et inférieure à 10 mg/kg pour 3 patientes (19%).

#### **d. Prescriptions avec d'autres motifs d'hospitalisation**

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions de gynécologie-obstétrique avec d'autres motifs d'hospitalisation que ceux précédemment décrits sont présentés dans le tableau 16.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		37	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	0	0%
	<b>Asthme</b>	2	5,4%
	<b>Eczéma</b>	0	0%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	36	97%
	<b>Ferritine</b>	3	8,1%
	<b>Fer sérique</b>	3	8,1%
	<b>CST</b>	0	0%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		32	86%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		1	2,7%
<b>Poids renseigné</b>		14	38%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		1	2,7%

Tableau 16 : Caractéristiques des prescriptions réalisées en gynécologie-obstétrique avec d'autres motifs d'hospitalisation

#### **Données cliniques et biologiques**

En gynécologie-obstétrique, 37 patientes ont été hospitalisées pour des motifs divers ne répondant à aucune recommandation particulière (métrorragies, infections génitales, douleurs pelviennes...). Dans 35 cas (95%), il s'agissait de prescriptions en hospitalisation conventionnelle et pour 2 cas (5%) il s'agissait de prescriptions réalisées aux urgences gynécologiques. La durée moyenne de séjour était de  $3 \pm 2$  jours et la médiane de séjour était

de 3 jours. Aucun antécédent médical particulier n'a été relevé, hormis deux patientes asthmatiques (5,4%).

L'hémoglobine était renseignée dans 36 cas (97%) avec une moyenne de  $84 \pm 12$  g/L [59 ; 132], la ferritine et le fer sérique dans 3 cas (8,1%). En revanche, la valeur du CST n'était jamais recherchée.

### **Recommandations du RCP**

Il n'existe pas de recommandations particulières concernant l'administration de fer injectable dans ce cadre. Chez ces patientes, les fers administrés par voie orale doivent être utilisés en priorité pour la prévention et le traitement des carences martiales, et ce dans toutes les tranches d'âge de la population (39).

### **Conformité des prescriptions**

Une seule patiente (2,7%) avait reçu la spécialité Tardyferon B9<sup>®</sup> en tant que traitement en fer par voie orale. Chez cette patiente l'hémoglobine était inférieure à 130 g/L et la ferritine était inférieure à 50 µg/L.

Ainsi, une prescription (2,7%) peut être considérée comme conforme aux recommandations du RCP, mais le poids n'était pas connu chez cette patiente, comme illustré dans le tableau 16, ce qui ne permet pas d'analyser l'adaptation posologique de Ferinject<sup>®</sup>.



### 3) Résultats en médecine interne et gériatrie

769 prescriptions sont analysables pour le service de médecine interne qui inclut 4 unités de soins dont une de gériatrie et une d'hospitalisation de jour. Le nombre de délivrances et de prescriptions évaluables a augmenté de façon significative d'année en année depuis 2014, soit 169 délivrances en 2014, 265 en 2015 et 378 en 2016, comme présenté dans le tableau 6. L'étude des prescriptions est donc principalement basée sur les années 2015 et 2016. La majorité des prescriptions (74%) concernent des séjours d'hospitalisation conventionnelle ; seules 198 prescriptions (26%) ont été réalisées en hospitalisation de jour. En hospitalisation conventionnelle, 25% des patients et en hospitalisation de jour, 23% des patients ont reçu plusieurs injections de Ferinject® sur les trois années étudiées. Les caractéristiques générales des prescriptions de médecine interne et gériatrie sont présentées dans le tableau 17.

Mode d'hospitalisation	HC	HDJ	Total
Nombre de prescriptions	<b>571</b>	<b>198</b>	<b>769</b>
Age moyen (en années)	<b>80</b> [17 ; 104]	<b>58</b> [15 ; 98]	<b>74</b> [15 ; 104]
Poids moyen (en kg)	<b>67</b> [35 ; 177]	<b>67</b> [31 ; 112]	<b>67</b> [31 ; 177]
Nombre de délivrances de Ferinject® 500 mg	236	73	<b>309</b>
Nombre de délivrances de Ferinject® 1000 mg	335	125	<b>460</b>
Administrations répétées (nombre de patients)	28% (n=160)	23% (n=46)	<b>27%</b> <b>(n=206)</b>
Délai moyen entre deux injections (en jours)	52	57	<b>55</b>

Tableau 17 : Caractéristiques des prescriptions en médecine interne et gériatrie

**a. Patients en hospitalisation conventionnelle**

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie sont présentés dans le tableau 18.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		571	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	0	0%
	<b>Asthme</b>	36	6,3%
	<b>Eczéma</b>	1	0,2%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	550	96%
	<b>Ferritine</b>	264	46%
	<b>Fer sérique</b>	372	65%
	<b>CST</b>	255	45%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		479	84%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		157	27%
<b>Poids renseigné</b>		391	68%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		10	1,75%

Tableau 18 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie

**Données cliniques et biologiques**

571 prescriptions réalisées en médecine interne et gériatrie concernaient des patients en hospitalisation conventionnelle. La durée moyenne de séjour était de  $15 \pm 11$  jours et la médiane de séjour était de 12 jours. Dans cette population, 36 patients (6,3%) étaient asthmatiques et un patient (0,2%) souffrait d'eczéma. En revanche, il n'y avait pas de femme enceinte, ni de patient présentant des antécédents d'allergie au fer injectable ou à ses excipients.

Concernant le bilan biologique, l'hémoglobine était renseignée dans 550 cas (96%) et inférieure à 130 g/L dans 539 cas (94%) avec une moyenne de  $97 \pm 14$  g/L [56 ; 154]. La ferritine était renseignée dans 264 cas (46%) et inférieure à 50  $\mu$ g/L dans 116 cas (20%) comme illustré sur la figure 15. Le fer sérique était renseigné dans 372 cas (65%) et le CST dans 255 cas (45%).

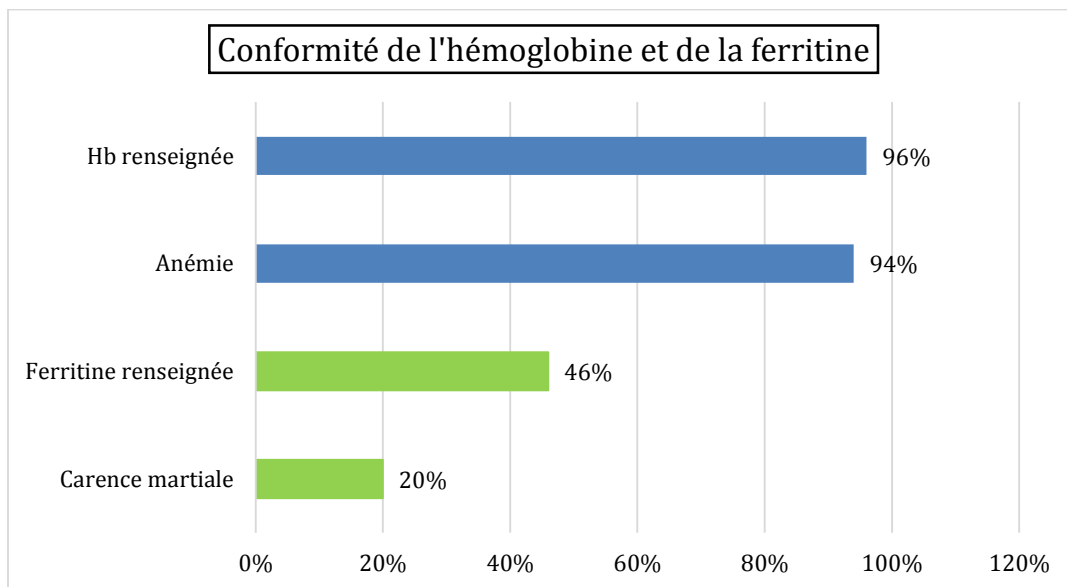


Figure 15 : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie

### **Recommandations du RCP**

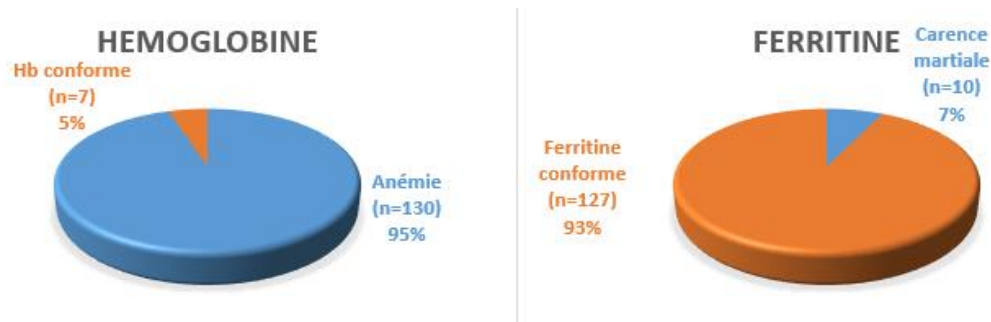
Il n'existe pas de recommandations particulières concernant l'administration de fer injectable en médecine interne ou en gériatrie. Chez ces patients, les fers administrés par voie orale sont utilisés en priorité pour la prévention et le traitement des carences martiales et ce dans toutes les tranches d'âge de la population (39).

### **Résultats obtenus**

Dans cette population, 36 patients (6,3%) avaient précédemment reçu un traitement ferrique *per os*, 95 patients (17%) avaient reçu un traitement préalable par voie injectable et 6 patients (1%) avaient reçu antérieurement du fer *per os* et en IV. Sur ces 137 patients (24%),

l'hémoglobine était inférieure à 130 g/L dans 130 cas (95%) et la ferritine était inférieure à 50 µg/L pour 10 patients (7,3%). Ces résultats sont présentés sur la figure 16. L'anémie par carence martiale n'était donc objectivée que dans 10 cas sur 571 ce qui signifie que nous avons un pourcentage de conformité aux recommandations du RCP de 1,75%.

Sur ces 10 cas de prescriptions conformes, le poids n'était pas renseigné pour un patient (10%) donc l'adaptation de la dose ne pouvait pas être déterminée. En revanche, 9 patients (90%) avaient une dose rapportée au poids calculable, comme illustré dans le tableau 18 ; celle-ci était inférieure à 10 mg/kg dans un cas (11%), inférieure à 15 mg/kg mais supérieure ou égale à 10 mg/kg dans 6 cas (67%), et elle était supérieure à 15 mg/kg mais inférieure à 20 mg/kg pour 2 patients (22%).



**Figure 16** : Conformité de l'hémoglobine et de la ferritine en HC de médecine interne et gériatrie pour les prescriptions répondant aux recommandations des référentiels

## **b. Patients en hospitalisation de jour de médecine interne**

Les résultats obtenus après l'analyse des prescriptions en hospitalisation de jour de médecine interne sont présentés dans le tableau 19.

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nombre de prescriptions</b>		198	100%
<b>Antécédents cliniques</b>	<b>MICI</b>	0	0%
	<b>Femme enceinte</b>	0	0%
	<b>Allergie</b>	2	1%
	<b>Asthme</b>	3	1,5%
	<b>Eczéma</b>	0	0%
<b>Bilan biologique</b>	<b>Hémoglobine</b>	33	17%
	<b>Ferritine</b>	9	4,5%
	<b>Fer sérique</b>	14	7,1%
	<b>CST</b>	9	4,5%
<b>Fréquence d'administration conforme au RCP</b>		183	92%
<b>Durée d'administration renseignée et conforme</b>		64	32%
<b>Poids renseigné</b>		123	62%
<b>Pourcentage de conformité aux référentiels</b>		74	37,4%

Tableau 19 : Caractéristiques des prescriptions en hospitalisation de jour de médecine interne

### **Données cliniques et biologiques**

198 prescriptions ont été réalisées dans le service d'hospitalisation de jour de médecine interne. Il y avait trois patients asthmatiques (1,5%). Aucun patient ne présentait d'eczéma dans cette population. Aucune femme enceinte n'a bénéficié d'une hospitalisation de jour de médecine interne. En revanche, un cas (0,5%) d'allergie à Ferinject<sup>®</sup> et un cas (0,5%) d'allergie à Venofer<sup>®</sup> ont été relevés. Les motifs d'hospitalisation étaient relativement variés : insuffisance rénale chronique, néphropathie diabétique, poly-arthralgies, lombalgies, anémie par carence martiale...

Dans cette population, l'hémoglobine était renseignée dans 33 cas (17%) avec une moyenne de  $96 \pm 12$  g/L [76 ; 123], le fer sérique dans 14 cas (7%), la ferritine dans 9 cas (4,5%) et le CST dans 9 cas (4,5%). L'entrée en hospitalisation de jour s'effectue avec le bilan biologique du patient réalisé en ville. C'est ce qui explique le manque de données dans le logiciel hospitalier Visual Patient<sup>®</sup> pour cette population.

### **Recommandations du RCP**

Les recommandations d'administration de fer injectable pour ce type de patients en médecine interne ou en gériatrie ne sont autres que celles de la population générale. Les fers administrés par voie orale doivent être utilisés en priorité pour la prévention et le traitement des carences martiales et ce dans toutes les tranches d'âge de la population chez les patients sans pathologie identifiée (39).

### **Conformité des prescriptions**

Pour l'ensemble de ces 198 patients, seulement 74 avaient reçus un traitement préalable en fer, notamment sous forme intraveineuse. Ainsi, 37,4% des prescriptions étaient conformes aux recommandations du RCP.

Parmi les 74 prescriptions conformes (37,4%), mais dont nous ne disposions pas des données biologiques, seulement 61 patients (82%) avaient un poids renseigné donc une dose ajustée au poids calculable, comme illustré dans le tableau 19. Pour 23 patients (38%), la dose de Ferinject<sup>®</sup> était inférieure à 10 mg/kg. Pour 27 patients (44%), elle était comprise entre 10 et 15 mg/kg, et pour 10 patients (16%), elle était comprise entre 15 et 20 mg/kg. Enfin, un patient (2%) a reçu une dose supérieure à 20 mg/kg.

## **4) Synthèse des résultats**

Les données globales de l'ensemble des services étudiés sont présentées dans les tableaux 20 et 21 et les figures 17 et 18.

	Population concernée	Effectifs	Médiane de séjour (en jours)	Taux moyen d'hémoglobine (en g/L)	Pourcentage de conformité des prescriptions	Renseignement du poids	Adaptation posologique connue en cas de prescription conforme
Gastro-entérologie (n=442)	Hospitalisation conventionnelle + MICI	55	9	103 ± 19 [73 ; 151]	7,3%	80 %	75%
	Hospitalisation conventionnelle sans MICI	108	7	96 ± 14 [48 ; 125]	4,6%	85%	100%
	HDJ + MICI	279	<i>Non calculable</i>	119 ± 15 [89 ; 151]	45%	85%	91,2%
Gynécologie – obstétrique (n=443)	Grossesse	39	6	85 ± 8 [65 ; 103]	79%	87%	83,9%
	<i>Post-partum</i>	339	4,7	83 ± 8 [59 ; 143]	6,2%	55%	61,9%
	Chirurgie gynécologique	28	5	85 ± 13 [68 ; 134]	92,9%	61%	61,5%
	Autres motifs	37	3	84 ± 12 [59 ; 132]	2,7%	38%	0
Médecine interne et gériatrie (n=769)	Hospitalisation conventionnelle	571	12	97 ± 14 [56 ; 154]	1,8%	68%	90%
	HDJ	198	<i>Non calculable</i>	96 ± 12 [76 ; 123]	37,4%	62%	82%
<b>Totaux</b>	Tous services confondus	1654	<i>Non calculable</i>	93 ± 15 [48 ; 154]	<b>Moyenne = 18%</b>	69%	Moyenne = 83%

Tableau 20 : Synthèse des résultats

Type d'hospitalisation	Service	Hémoglobine	Ferritine	Fer sérique	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>Hospitalisation conventionnelle</b>	Gastro-entérologie (n = 163)	159 (97,5%)	83 (51,0%)	101 (62,0%)	86 (52,8%)
	Gynécologie – obstétrique (n = 443)	435 (98,2%)	19 (4,3%)	25 (5,6%)	5 (1,1%)
	Médecine interne et gériatrie (n = 571)	550 (96,3%)	264 (46,2%)	372 (65,1%)	255 (44,7%)
	<b>Total (n = 1177)</b>	<b>1144 (97,2%)</b>	<b>366 (31,1%)</b>	<b>498 (42,3%)</b>	<b>346 (29,4%)</b>
<b>HDJ</b>	Gastro-entérologie (n = 279)	22 (7,9%)	19 (6,8%)	19 (6,8%)	20 (7,2%)
	Médecine interne et gériatrie (n = 198)	33 (16,7%)	9 (4,5%)	14 (7,1%)	9 (4,5%)
	<b>Total (n = 477)</b>	<b>55 (11,5%)</b>	<b>28 (5,9%)</b>	<b>33 (6,9%)</b>	<b>29 (6,1%)</b>
<b>Total</b>	Total Gastro-entérologie (n = 442)	181 (41,0%)	102 (23,1%)	120 (27,1%)	106 (24,0%)
	Total Médecine interne et gériatrie (n = 769)	583 (75,8%)	273 (35,5%)	386 (50,2%)	264 (34,3%)
	Tous services confondus (n = 1654)	<b>1199 (72,5%)</b>	<b>394 (23,8%)</b>	<b>531 (32,1%)</b>	<b>375 (22,7%)</b>

Tableau 21 : Données biologiques relevées en fonction des spécialités médicales et des types d'hospitalisation



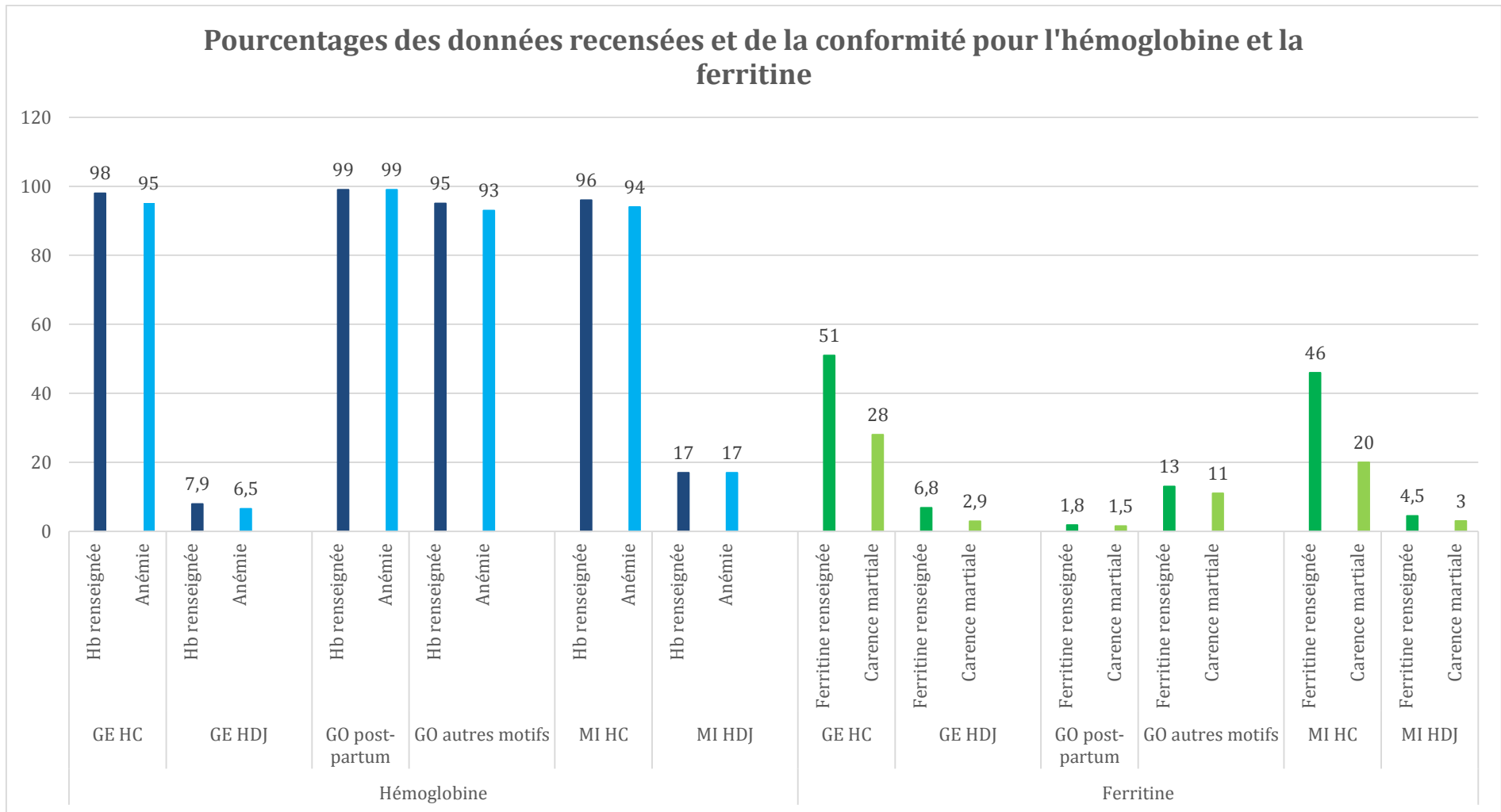


Figure 17 : Pourcentages des données recensées et de la conformité pour l'hémoglobine et la ferritine

**GE : Gastro-entérologie**

**GO : Gynécologie-obstétrique**

**MI : médecine interne et gériatrie**

## Pourcentages de conformité des prescriptions aux référentiels en fonction des services

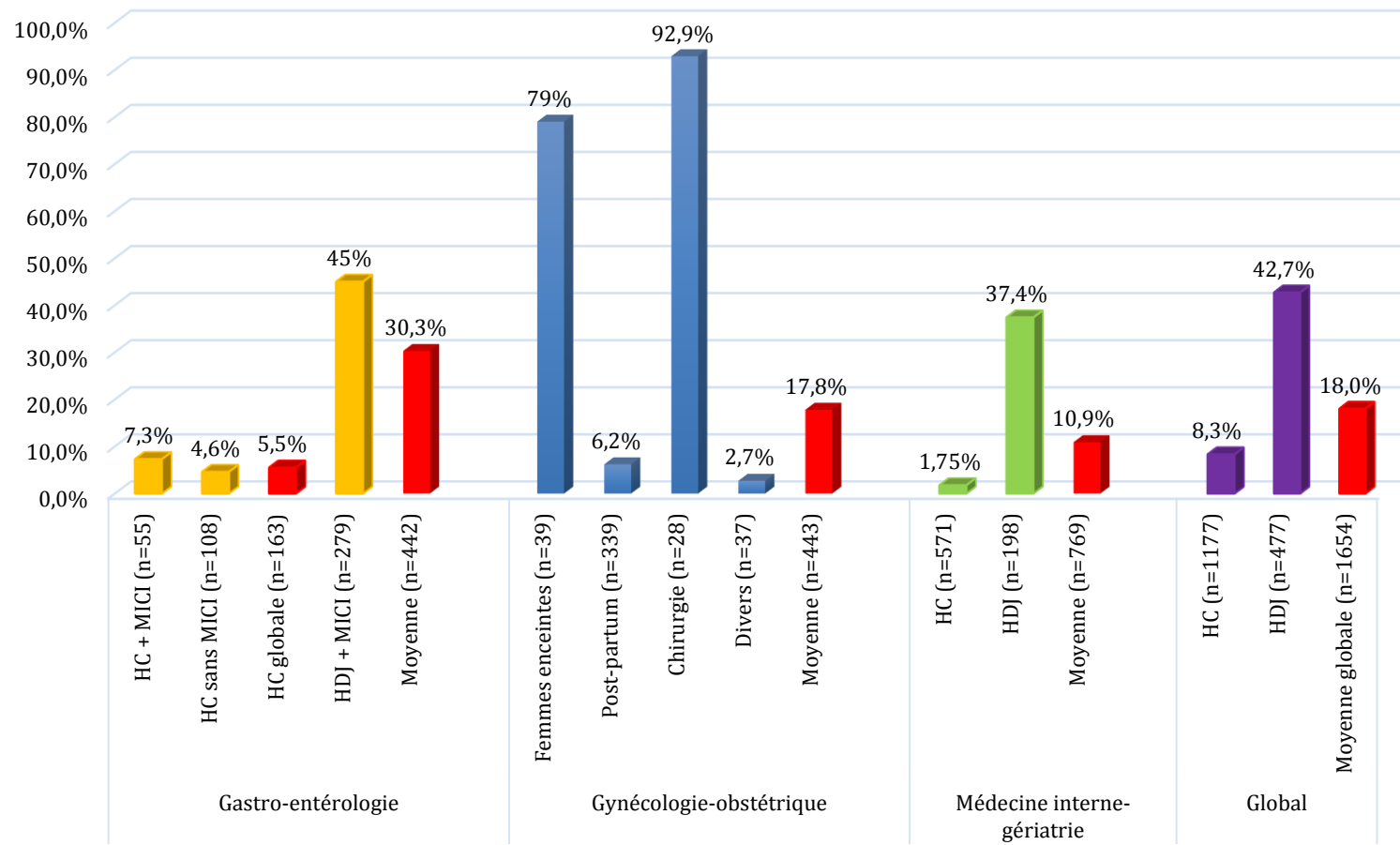


Figure 18 : Pourcentages de conformité des prescriptions aux référentiels obtenus en fonction des populations concernées de chaque service

- **Conformité des prescriptions aux référentiels**

Si l'on considère l'ensemble des prescriptions des 3 services de gastro-entérologie, gynécologie-obstétrique et médecine interne et gériatrie, 297 prescriptions sur 1654, soit **18%**, suivent les recommandations des RCP, des sociétés savantes ou différentes recommandations. La figure 18 illustre la conformité des prescriptions en fonction des services. Le taux de conformité est plus élevé dans le cadre de l'hospitalisation de jour (42,7%) que dans celui de l'hospitalisation conventionnelle (8,3%). Concernant les paramètres biologiques, à l'instauration du traitement l'hémoglobine était dosée dans **72,5%** des cas en moyenne et la ferritinémie dans **23,8%**, comme présenté dans le tableau 21. Cela est également illustré sur la figure 17 qui démontre qu'il n'y pas de recherche systématique de la carence martiale avant la prescription de Ferinject®. L'hémoglobine était en moyenne de  $101 \pm 17$  g/L en gastro-entérologie [48 ; 151],  $83 \pm 9$  g/L en gynécologie-obstétrique [59 ; 143] et  $98 \pm 14$  g/L en médecine interne et gériatrie [56 ; 154]. L'hémoglobine est le paramètre le plus dosé, tous services confondus. La ferritine n'est dosée que dans 23,8% des cas de prescriptions et elle n'objective une carence martiale, avec une valeur inférieure à 50 µg/L, seulement dans **11,6%** des cas.

En **gastro-entérologie**, 45% des prescriptions sont conformes en HDJ pour les patients atteints de MICI, et 5,5% en hospitalisation conventionnelle, soit en moyenne **30,3%** des prescriptions dans cette spécialité. Le tableau 20 et la figure 18 mettent en évidence un nombre de prescriptions plus important en HDJ par rapport à l'hospitalisation conventionnelle, avec un pourcentage de conformité plus élevé. En hospitalisation de jour, la majorité des prescriptions a été réalisée chez des patients atteints de MICI, 279 sur un total de 334 patients recensés dans le groupe MICI (83,5%). En hospitalisation conventionnelle, 34% des patients de gastro-entérologie ayant reçu du Ferinject® sont atteints de MICI. La conformité aux référentiels en hospitalisation conventionnelle chez des patients atteints de MICI n'est que de 7,3 %, soit 4 patients pour lesquels la ferritine était abaissée. Toutefois, il peut être licite d'administrer du Ferinject® chez des patients chroniques atteints de MICI selon l'état critique de la situation. Pour les patients atteints d'autres pathologies, la conformité n'est que de 4,6% en raison des recommandations qui préconisent un traitement initial par voie orale qui a été instauré chez un seul patient.

En hospitalisation de jour, l'hémoglobine est connue dans 7,9% des cas et elle est en moyenne de  $119 \pm 15$  g/L [89 ; 151]. Le dosage de la ferritine, a été réalisé chez 19 patients (6,8%). Ces résultats sont présentés dans le tableau 21.

En hospitalisation conventionnelle, l'hémoglobine est connue dans 97,5% des cas et elle est en moyenne de  $98 \pm 16$  g/L [48 ; 151]. Le dosage de la ferritine a été réalisé chez 83 patients (51,0%) et avec un taux inférieur à  $50 \mu\text{g/L}$  dans seulement 45 cas (27,6%). Ces résultats sont mentionnés dans le tableau 21.

En **gynécologie-obstétrique**, seules 6 prescriptions (1,3%) ont été réalisées aux urgences gynécologiques ou obstétriques. La majorité des prescriptions, soit 98,7%, a été effectuée dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle. Au total, **17,8%** des prescriptions sont conformes dans ce service, tous motifs d'hospitalisations confondus comme l'illustrent le tableau 20 et la figure 18. Dans cette discipline, 77% des prescriptions ont été réalisées chez des patientes en *post-partum* avec un pourcentage de conformité très faible (6,2%). En revanche, 79 % des prescriptions sont conformes chez les femmes enceintes et 92,9 % en chirurgie gynécologique, mais les effectifs sont beaucoup plus faibles qu'en suite de couches.

L'hémoglobine est connue dans 98,2% des cas en gynécologie-obstétrique avec une moyenne de  $83 \pm 9$  g/L [59 ; 143]. Un dosage de ferritine dans le cadre de l'hospitalisation conventionnelle est réalisé dans 4,3% des cas comme le montre le tableau 21. Dans le groupe de patientes le plus important, c'est-à-dire les patientes en *post-partum*, l'hémoglobine est connue dans 99,4% des cas et confirme une anémie dans 99,1% des cas, avec une moyenne de  $83 \pm 8$  g/L [59 ; 143]. En revanche le dosage de la ferritine n'est réalisé que dans 1,8% des cas avec une carence martiale dans 1,5% des prescriptions.

En **médecine interne et gériatrie**, la majorité des prescriptions concerne l'hospitalisation conventionnelle avec un pourcentage de conformité très faible de **1,8%**. En HDJ, la conformité est plus importante de 37,4%. Au total, seules **10,9%** des prescriptions de cette spécialité sont conformes au RCP, en raison des recommandations qui préconisent un traitement initial par voie orale qui a été instauré chez seulement 42 patients, soit 5,5%.

En hospitalisation conventionnelle, l'hémoglobine est connue dans 96,3% des cas avec une moyenne de  $98 \pm 14$  g/L [56 ; 154]. En hospitalisation de jour, l'hémoglobine est connue dans

16,7% des cas avec une moyenne de  $96 \pm 12$  g/L [76 ; 123]. Le dosage de la ferritine dans le cadre de l'hospitalisation conventionnelle est réalisé dans 46% des cas en médecine interne et gériatrie mais n'est diminué que dans 20% des cas. Cela signifie que dans 26% des cas (148 prescriptions sur 571), une prescription de Ferinject® a été réalisée alors que la ferritine était supérieure à 50 µg/L et donc que la carence martiale n'était pas avérée.

Le tableau 22 illustre les antécédents médicaux qui ont été relevés dans les dossiers patients informatisés en fonction des spécialités médicales. Dans ces disciplines, 4,8% des patients de gastro-entérologie, 5,2% des patients de gynécologie-obstétrique et 5,1% des patients de médecine interne et gériatrie étaient atteints d'asthme, et respectivement 0,5%, 0,2% et 0,1% des patients souffraient d'antécédents d'eczéma ou de terrain atopique. Les prescriptions de fer injectable doivent être limitées chez ces patients afin de minimiser au maximum les risques et de répondre aux recommandations de l'ANSM (4). Cependant dans cette étude, aucun cas d'allergie ni de choc anaphylactique n'est à déplorer à l'hôpital Nord sur les trois années étudiées. Néanmoins, il faut mentionner qu'en avril 2018, le COmité de SEcurisation des Produits de Santé (COSEPS) et le Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques (SCQIP) a émis, pour l'AP-HM, des recommandations suite à la déclaration de trois réactions anaphylactiques sous Ferinject® au début de l'année 2018 (annexe 5).

Par ailleurs, l'utilisation de Ferinject® étant contre-indiquée en cas d'**hypersensibilité** connue à Ferinject® ou à l'un des excipients, ces informations ont été également recherchées dans le dossier patient informatisé. Une prescription n'aurait donc pas dû être réalisée en médecine interne et gériatrie puisqu'une allergie avait été précisée dans le dossier patient. Deux prescriptions ont été effectuées chez des patients allergiques à la spécialité Venofer® en gastro-entérologie et en médecine interne et gériatrie. Ces situations ne correspondent pas aux contre-indications du RCP, mais l'ANSM rappelle dans sa lettre de 2013 que les spécialités à base de fer ne doivent pas être utilisées en cas d'hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale (4). Malheureusement dans le cadre de cette étude, la mise en place du dossier patient informatisé Axigate® a été initiée en 2014 et développée progressivement en 2015 postérieurement au déploiement du logiciel Pharma®, donc ces informations n'ont pas pu être prises en compte en temps réel.

	<b>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)</b>	<b>Grossesse</b>	<b>Antécédents d'allergies au fer ou aux excipients</b>	<b>Antécédents d'asthme</b>	<b>Antécédents d'eczéma ou de terrain atopique</b>
Gastro-entérologie (GE) <b>(n = 442)</b>	<b>334</b> dont 279 en HDJ (75,6% de la GE)		<b>1</b> allergie à Venofer® (0,2% de la GE)	<b>21</b> (4,8% de la GE)	<b>2</b> (0,5% de la GE)
Gynécologie obstétrique (GO) <b>(n = 443)</b>		<b>39</b> (8,8% de la GO)	<b>1</b> allergie à Tardyferon® (0,2% de la GO)	<b>23</b> (5,2% de la GO)	<b>1</b> (0,2% de la GO)
Médecine interne et gériatrie (MI) <b>(n = 769)</b>			<b>1</b> allergie à Venofer® (0,1% de la MI) <b>1</b> allergie à Ferinject® (0,1% de la MI)	<b>39</b> (5,1% de la MI)	<b>1</b> (0,1% de la MI)
Total <b>(n = 1654)</b>	<b>334</b> (20,4%)	<b>39</b> (2,4%)	<b>4</b> (0,2%)	<b>83</b> (5,0%)	<b>4</b> (0,2%)

Tableau 22 : Antécédents médicaux relevés dans les dossiers patients informatisés en fonction des spécialités

- **Conformité des données liées à la prescription**

La **conformité de la posologie en fonction du poids** n'a pu être vérifiée que lorsque le poids était renseigné, c'est-à-dire dans 84% des cas en gastro-entérologie, 57% des cas en gynécologie-obstétrique et 67% des cas en médecine interne et gériatrie, comme présenté dans le tableau 20 et la figure 19. En tenant compte du mode d'hospitalisation, en gastro-entérologie 83% des prescriptions ont un poids renseigné en hospitalisation conventionnelle *versus* 85% en hospitalisation de jour. En médecine interne et gériatrie, 68% des prescriptions ont un poids renseigné en hospitalisation conventionnelle *versus* 62% en hospitalisation de jour. Ainsi, chez les patients dont le poids était connu, la dose de Ferinject<sup>®</sup> était adaptée dans 96,5% des cas en gastro-entérologie, 98,8% des cas en gynécologie-obstétrique et 95,1% des cas en médecine interne et gériatrie, soit un pourcentage global de conformité de 96,4%.

Concernant la **fréquence d'administration**, les recommandations de l'ANSM préconisent une dose maximale tolérée de Ferinject<sup>®</sup> de 1000 mg de fer, sans jamais administrer plus de 1000 mg de fer plus d'une fois par semaine. Dans les cas d'instauration d'un traitement par Ferinject<sup>®</sup> à l'Hôpital Nord, ces recommandations étaient respectées dans 91,2% des cas en gastro-entérologie, 91,6% des cas en gynécologie-obstétrique et 86,6% des cas en médecine interne et gériatrie comme illustré sur la figure 19. La fréquence d'administration est donc conforme dans une grande majorité de situations et ces résultats montrent que le traitement a été bien conduit en vue d'une supplémentation adaptée. 23% des patients d'hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie ont reçu plusieurs injections de Ferinject<sup>®</sup> avec un délai moyen de 44 jours entre deux injections [5 ; 396]. Une seule des prescriptions a été faite chez un patient avec une hémoglobine supérieure à 130 g/L. 28% des patients d'hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie ont reçu plusieurs injections de Ferinject<sup>®</sup> avec un délai moyen de 52 jours entre deux injections [2 ; 610]. Dans cette spécialité médicale, 4 prescriptions ont été faites chez quatre patients avec une hémoglobine supérieure à 130 g/L. Enfin, 4% des patientes de gynécologie-obstétrique ont reçu plusieurs injections de Ferinject<sup>®</sup> avec un délai moyen de 12 jours entre deux injections [1 ; 56]. L'hémoglobinémie était supérieure à 130 g/L pour 3 prescriptions.

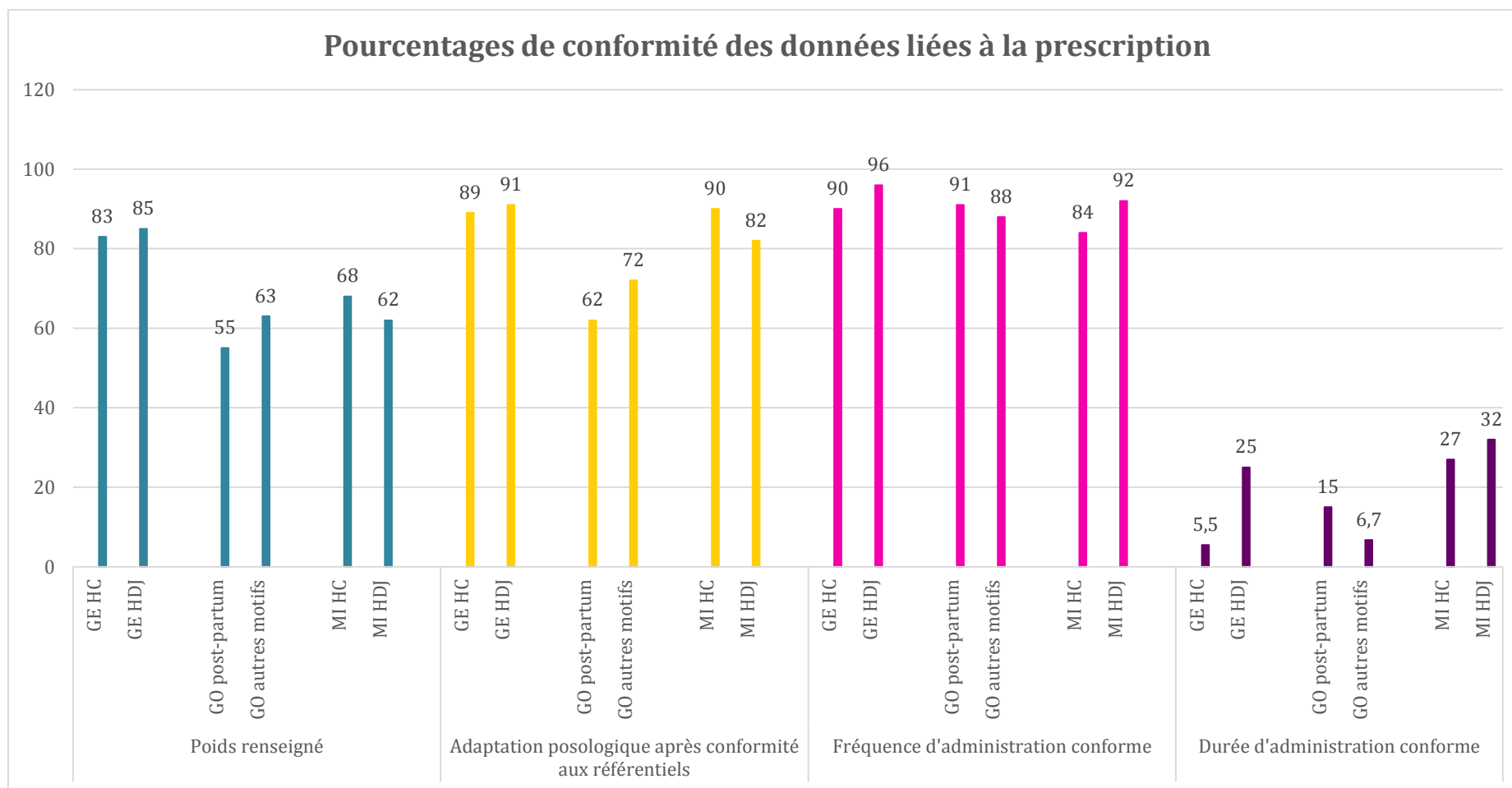


Figure 19 : Pourcentages de conformité des données liées à la prescription

**GE : Gastro-entérologie**

**GO : Gynécologie-obstétrique**

**MI : médecine interne et gériatrie**



## V) Impact pharmaco-économique

D'un point de vue global, les dépenses de fers injectables de l'Hôpital Nord représentent 30% de la dépense totale en fers injectables de l'AP-HM pour les 3 années. La dépense globale en Ferinject® de l'hôpital Nord pour les années 2014, 2015 et 2016 s'élève à 567 293 €. Le total des dépenses du budget médicaments, compte 942111, de l'hôpital Nord s'élève à 39 062 922 € pour les trois années étudiées. Ainsi, les dépenses consacrées au Ferinject® tous services confondus représentent 1,5% de ce budget.

### 1) Evaluation économique

Le coût des traitements par Ferinject® a été calculé à partir des prix négociés pour les différentes années, 77 € TTC pour le Ferinject® 500 mg et 155 € TTC pour le Ferinject® 1000 mg. La dépense pour les trois services étudiés s'élève à 342 098 €, soit 60% des dépenses totales en Ferinject® pour cet hôpital. Le coût global des dispensations pour les prescriptions analysables pour les trois années représente un montant de 213 782 €, comme illustré dans le tableau 23. Il représente 38% des dépenses totales de Ferinject® pour l'hôpital Nord pour les années 2014, 2015 et 2016.

Les prescriptions évaluées de gastro-entérologie représentent 24% (51 584 €) du coût global des dispensations pour les prescriptions analysables des trois spécialités médicales étudiées, la gynécologie-obstétrique 31% (67 105 €) et la médecine interne et gériatrie 45% (95 093 €), comme indiqué sur la figure 20.

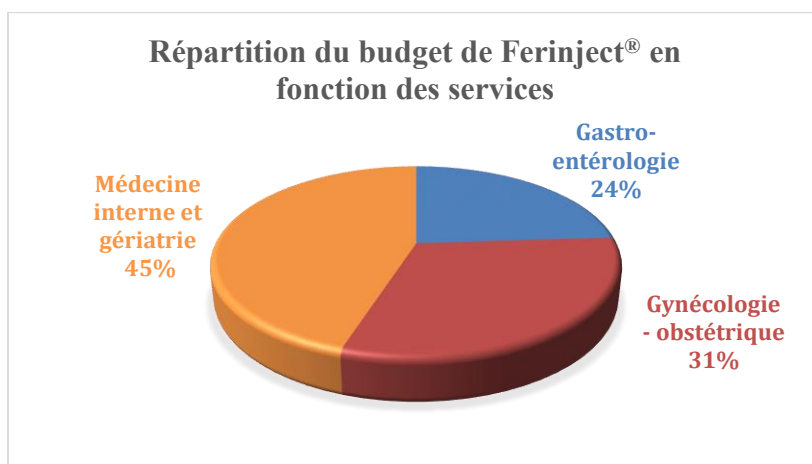


Figure 20 : Répartition du budget de Ferinject® en fonction des services

Les recommandations du COSEPS de l'AP-HM préconisent une administration privilégiée de Venofer® pour les patients dont la durée d'hospitalisation est supérieure à 5 jours. En se basant sur les durées moyennes de séjour dans chacun des services, il apparaît qu'un certain nombre de patients dans chaque spécialité médicale aurait pu bénéficier d'une prescription de Venofer®. Ce « switch » permettrait une réduction des coûts directs de fer injectable puisqu'une ampoule de Venofer® coûte 1,84 € TTC.

Le tableau 24 indique le nombre de prescriptions par service qui auraient pu être modifiées. En hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie, 112 cas de prescriptions auraient pu être concernées avec 50 prescriptions concernant le Ferinject® 1000 mg et 62 prescriptions concernant le Ferinject® 500 mg, ce qui représente 12 524 €. En gynécologie-obstétrique, 124 cas de prescriptions auraient pu être concernées avec 116 prescriptions concernant le Ferinject® 1000 mg et 8 prescriptions concernant le Ferinject® 500 mg, ce qui représente 34 096 €. En hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie, 484 cas de prescriptions auraient pu être concernées avec 277 prescriptions concernant le Ferinject® 1000 mg et 207 prescriptions concernant le Ferinject® 500 mg, ce qui représente 58 874 €.

Globalement, comme l'illustrent les données du tableau 24, l'ensemble des prescriptions de Ferinject® qui auraient pu être remplacés par du Venofer® ou ses génériques représenteraient un montant potentiel de 89 994 € soit 42% des dépenses totales de Ferinject® pour les trois services étudiés et pour les trois années.

	Type de service	Nombre de délivrances de Ferinject® 500 mg	Dépenses de Ferinject® 500 mg	Nombre de délivrances de Ferinject® 1000 mg	Dépenses de Ferinject® 1000 mg	Dépenses totales en Ferinject®
Gastro-entérologie (GE)  (n = 442)	Hospitalisation conventionnelle	87	6 699 €	76	11 780 €	18 479 €
	HDJ	130	10 010 €	149	23 095 €	33 105 €
	<b>Total</b>	217	<b>16 709 €</b>	225	<b>34 875 €</b>	<b>51 584 €</b>
Gynécologie obstétrique (GO) –  (n = 443)	Grossesse	2	154 €	37	5 735 €	5 889 €
	<i>Post-partum</i>	12	924 €	327	50 685 €	51 609 €
	Chirurgie gynécologique	2	154 €	26	4 030 €	4 184 €
	Autres	4	308 €	33	5 115 €	5 423 €
	<b>Total</b>	20	<b>1 540 €</b>	423	<b>65 565 €</b>	<b>67 105 €</b>
Médecine interne et gériatrie (MI)  (n = 769)	Hospitalisation conventionnelle	236	18 172 €	335	51 925 €	70 097 €
	HDJ	73	5 621 €	125	19 375 €	24 996 €
	<b>Total</b>	309	<b>23 793 €</b>	460	<b>71 300 €</b>	<b>95 093 €</b>
<b>Total (n = 1654)</b>		<b>546</b>	<b>42 042 €</b>	<b>1108</b>	<b>171 740 €</b>	<b>213 782 €</b>

Tableau 23 : Evaluation des coûts de Ferinject® par spécialité médicale

	Type de service	Durée de séjour comprise entre 5 et 10 jours	Durée de séjour comprise entre 10 et 20 jours	Durée de séjour comprise entre 20 et 30 jours	Durée de séjour supérieure à 30 jours	Nombre total de prescriptions de Ferinject® 500 mg avec une durée de séjour > 5 jours	Nombre total de prescriptions de Ferinject® 1000 mg avec une durée de séjour > 5 jours	Dépenses de Ferinject®
Gastro-entérologie (GE)	Hospitalisation conventionnelle	48	43	8	13	62	50	4 774 + 7 750 = 12 524 €
Gynécologie – obstétrique (GO)	Hospitalisation conventionnelle	75	30	12	7	8	116	616 + 17 980 = 18 596 €
Médecine interne et gériatrie (MI)	Hospitalisation conventionnelle	107	245	82	50	207	277	15 939 + 42 935 = 58 874 €
Total	Total global = 720	<b>230</b>	<b>318</b>	<b>102</b>	<b>5</b>	<b>277</b>	<b>443</b>	21 329 + 68 665 = 89 994 €

Tableau 24 : Prescriptions de Ferinject® chez des patients dont la durée de séjour est supérieure à 5 jours

	Gastro-entérologie	Gynécologie - obstétrique	Médecine interne et gériatrie	Total
Dépenses totales en Ferinject® sur les années 2014, 2015 et 2016 pour les prescriptions évaluées	51 584 €	67 105 €	95 093 €	213 782 €
Dépenses incompressibles de Ferinject® <i>(% des dépenses totales en Ferinject®)</i>	39 060 € <i>(76%)</i>	48 509 € <i>(72%)</i>	36 219 € <i>(38%)</i>	123 788 € <i>(58%)</i>
Économies potentielles en Ferinject® pour des durées d'hospitalisation > 5 jours <i>(% des dépenses totales en Ferinject®)</i>	<b>12 524 €</b> <b><i>(24%)</i></b>	2 789 € + 15 807 € = <b>18 596 €</b> <b><i>(28%)</i></b>	<b>58 874 €</b> <b><i>(62%)</i></b>	<b>89 994 €</b> <b><i>(42%)</i></b>

Tableau 25 : Économies potentielles en Ferinject® pour des durées d'hospitalisation supérieures à 5 jours

Le tableau 25 illustre que les économies potentielles à réaliser cibleraient prioritairement le service de médecine interne et gériatrie, dans lequel 62% du budget consacré au Ferinject® pourrait être « switché » par du Venofer® chez des patients avec une longue durée de séjour.

De plus, certains patients ayant reçus le dosage à 1000 mg auraient dû recevoir le dosage à 500 mg. Il s'agit des patients pesant moins de 50 kg et dont l'hémoglobine était inférieure à 130 g/L. Il s'agit également des patients ayant reçus le dosage à 1000 mg le premier et le huitième jour de traitement alors qu'une administration à 500 mg doit être réalisée lors de l'administration à J8. Ces patients sont répertoriés dans le tableau 26 et représentent une économie potentielle à réaliser de 4 524 € pour les trois années.

Spécialité médicale	Anémie et poids < 50 kg	J8 non conforme	Total	Économies potentielles
<b>Gastro - entérologie</b>	6	3	9	702 €
<b>Gynécologie - obstétrique</b>	3	4	7	546 €
<b>Médecine interne et gériatrie</b>	22	20	42	3 276 €
Total	31	27	58	<b>4 524 €</b>

Tableau 26 : Gains potentiels à réaliser sur le respect du dosage administré

Néanmoins, la prise en charge d'un traitement par fer injectable ne se limite pas au coût direct du médicament et il faut recenser l'ensemble des coûts engagés. Il faut donc prendre en compte les coûts des soins infirmiers pour une comparaison plus précise des deux spécialités étant donné que plusieurs administrations de Venofer® ou de ses génériques sont nécessaires *versus* une seule administration pour le Ferinject®. Dans le cadre d'une étude de minimisation des coûts, nous avons comparé ces 2 traitements dont les conséquences cliniques et les effets indésirables sont supposés équivalents. Seuls les coûts sont comparés pour identifier le traitement qui minimise les coûts. Les coûts pris en compte ont été les coûts directs des

médicaments ainsi que le temps de surveillance infirmier puisque le patient doit être surveillé pendant toute la durée du traitement et au minimum 30 minutes après chaque administration de chacune des spécialités. Une estimation de ces coûts est présentée dans le tableau 27.

Variable	<b>Ferinject 1000 mg<sup>®</sup></b>	<b>Venofer<sup>®</sup> et génériques</b>	<b>Ferinject 500 mg<sup>®</sup></b>	<b>Venofer<sup>®</sup> et génériques</b>
<b>Dose maximale de fer pour une administration</b>	1000 mg Une fois par semaine	300 mg Toutes les 48h	500 mg Une fois par semaine	300 mg Toutes les 48h
<b>Temps requis pour administrer</b>	15 minutes	270 minutes	15 minutes	180 minutes
<b>Temps de surveillance</b>	30 minutes	30 minutes x 3	30 minutes	30 minutes x 2
<b>Nombre de perfusions nécessaires</b>	1	3	1	2
<b>Temps total de mobilisation de la structure et du personnel IDE</b>	45 minutes	360 minutes	45 minutes	240 minutes
<b>Coût temps infirmier (selon ENCC 2017 = 32 €/heure)</b>	24 €	192 €	24 €	128 €
<b>Coût du produit à l'AP- HM</b>	155 € x 1	1,84 € x 3 x 3 = 17 €	77 € x 1	1,84 € x 3 x 2 = 11 €
<b>Coût d'utilisation</b>	<b>179 €</b>	<b>209 €</b>	<b>101 €</b>	<b>139 €</b>
<b>Nombre d'hospitalisations nécessaires en HDJ</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

Tableau 27 : Coûts directs d'une administration équivalente de Ferinject<sup>®</sup> *versus* une administration de Venofer<sup>®</sup>

Il apparaît que le coût global, sans tenir compte des coûts indirects liés à la structure, est plus élevé dans le cas d'administration de Venofer® et de ses génériques que de Ferinject®. Il ressort également que pour 230 prescriptions sur 720, soit 32% des cas, la durée de séjour des patients est comprise entre 5 et 10 jours ce qui ne semble pas être une durée systématiquement adaptée à la réalisation de trois injections de Venofer® à 48 heures d'intervalle lorsque le patient nécessite 1000 mg, comme illustré dans le tableau 24. Dans la plupart des cas, le motif d'hospitalisation est indépendant de l'anémie ferriprive. En effet, l'anémie est soit une complication secondaire à une pathologie pour laquelle le patient est initialement hospitalisé soit un motif d'hospitalisation. En gastro-entérologie, les motifs d'hospitalisation principaux sont, pour 75,6% des patients, les MICI. En gynécologie-obstétrique, c'est l'hémorragie liée à l'accouchement qui est responsable de l'anémie ferriprive pour 75,6% des patientes. Enfin, en médecine interne et gériatrie, les patients étant poly-pathologiques, l'anémie ferriprive est également, dans cette discipline, un diagnostic indépendant du motif d'hospitalisation. En revanche, le « switch » serait envisageable dans 68% des cas, pour les durées de séjour supérieures à 10 jours.

Le délai entre l'injection de Ferinject® et l'entrée du patient à l'hôpital a été calculé et il est en moyenne de  $5 \pm 8$  jours [0 ; 100]. En hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie, ce délai est en moyenne de  $5 \pm 9$  jours [0 ; 100], en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie ce délai est en moyenne de  $7 \pm 7$  jours [0 ; 57], chez les femmes enceintes et en *post-partum* il est de  $3 \pm 5$  jours [0 ; 52]. Ce délai est inférieur à 5 jours pour 106 prescriptions de gastro-entérologie (65%), 329 prescriptions de gynécologie-obstétrique (87%) et 296 prescriptions de médecine interne et gériatrie (52%). Ces délais entre l'injection et l'admission du patient confirment que l'anémie ferriprive n'est pas prise en charge en priorité lors de l'hospitalisation et que l'administration de Venofer® est à réserver pour des séjours plus longs que 10 jours.



## 2) Valorisation de l'activité médicale et gains pour l'établissement

Le codage médical des patients hospitalisés permet de classer en 4 niveaux de sévérité les séjours. Le niveau 1 correspond au niveau de sévérité le moins critique pour augmenter, selon les diagnostics codés, jusqu'à un niveau 4 de sévérité. Le codage de l'anémie permet de valoriser un séjour à un **niveau 2 de sévérité au maximum**. De plus, pour qu'un séjour puisse répondre à un niveau de sévérité, la durée de ce séjour doit être d'au moins 3 nuits. La classification CIM-10 regroupe les différentes situations d'anémies dans un ensemble de codes diagnostics. Nous avons évalué le nombre de séjours codés par le DIM par discipline étudiée qui sont indiqués dans le tableau 28.

Spécialité	Type de séjour	Séjours codés pour l'anémie	Séjours non codés pour l'anémie
<b>Gastro-entérologie</b> (n = 442)	HC	91 <b>56%</b>	72 <b>44%</b>
	HDJ	148 <b>53%</b>	131 <b>47%</b>
	Total	239 <b>54%</b>	203 <b>46%</b>
<b>Gynécologie-obstétrique</b> (n = 443)		85 <b>19%</b>	358 <b>81%</b>
<b>Médecine interne et gériatrie</b> (n = 769)	HC	60 <b>11%</b>	511 <b>89%</b>
	HDJ	111 <b>56%</b>	87 <b>44%</b>
	Total	171 <b>22%</b>	598 <b>78%</b>
<b>Total</b>		495 <b>30%</b>	1159 <b>70%</b>

Tableau 28 : Pourcentages de séjours codés en fonction des services étudiés

## Gastro-entérologie

91 séjours sur 163 (56%) en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie ont été codés correctement pour l'anémie et 72% des séjours n'ont pas été codés pour l'anémie. Sur ces 91 séjours, 73 (80%) ont été codés avec les codes de la CIM-10 spécifiques à l'anémie ferriprive. 20% des séjours ont été codés avec des codes génériques d'anémie.

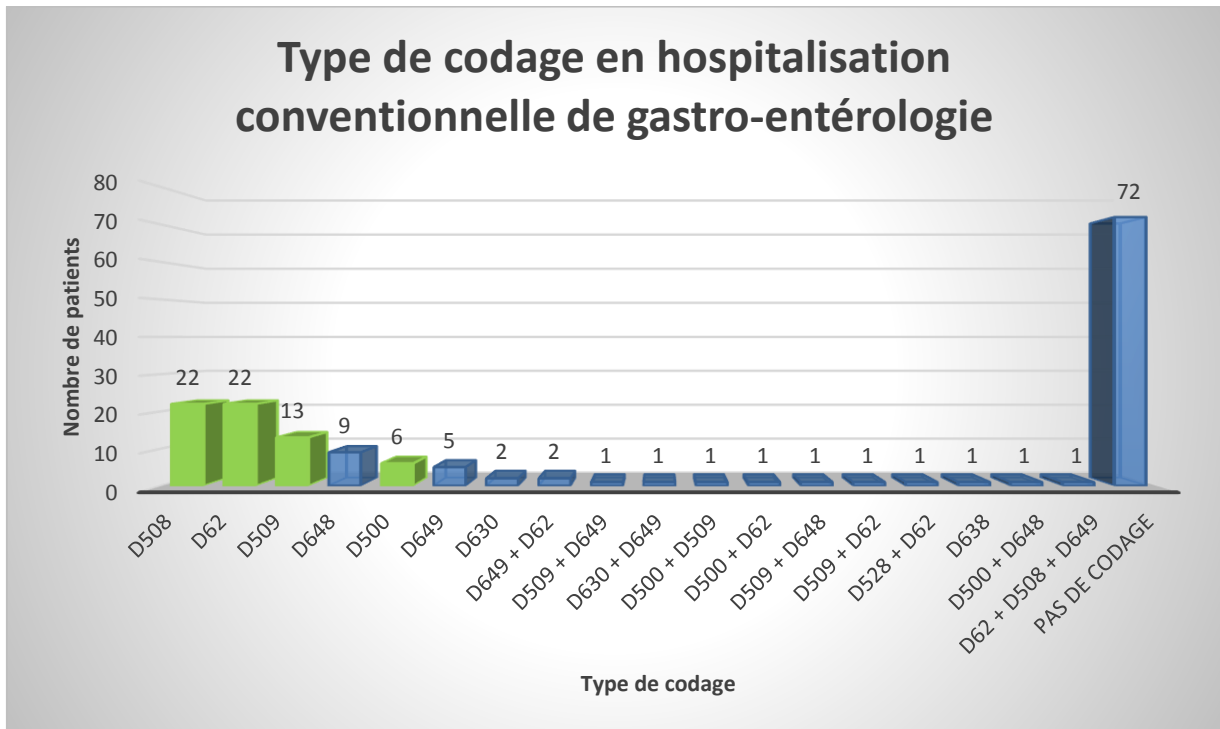


Figure 21 : Type de codage en hospitalisation conventionnelle de gastro-entérologie

*En vert* : codes spécifiques à l'anémie ferriprive

*En bleu* : codes génériques

148 séjours sur 279 (53%) d'hôpitaux de jour de gastro-entérologie ont été codés pour l'anémie, uniquement avec les codes de la CIM-10 spécifiques de l'anémie ferriprive.

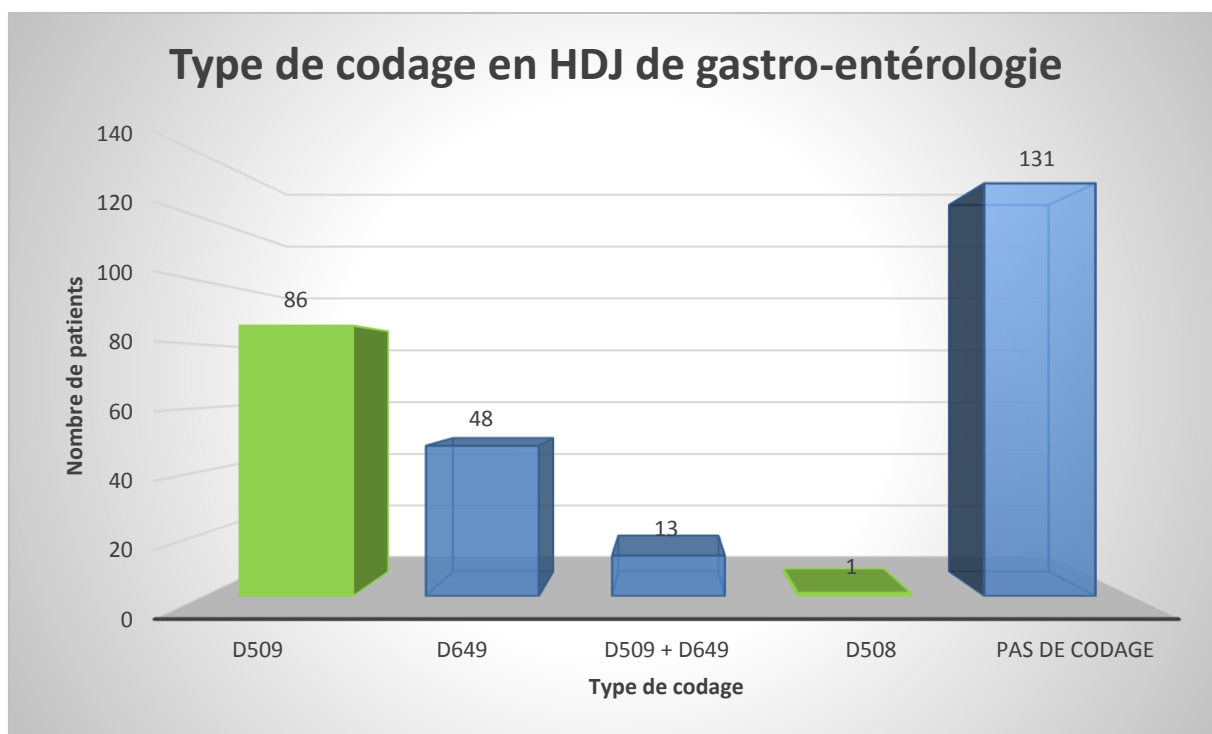


Figure 22 : Type de codage en hospitalisation de jour de gastro-entérologie

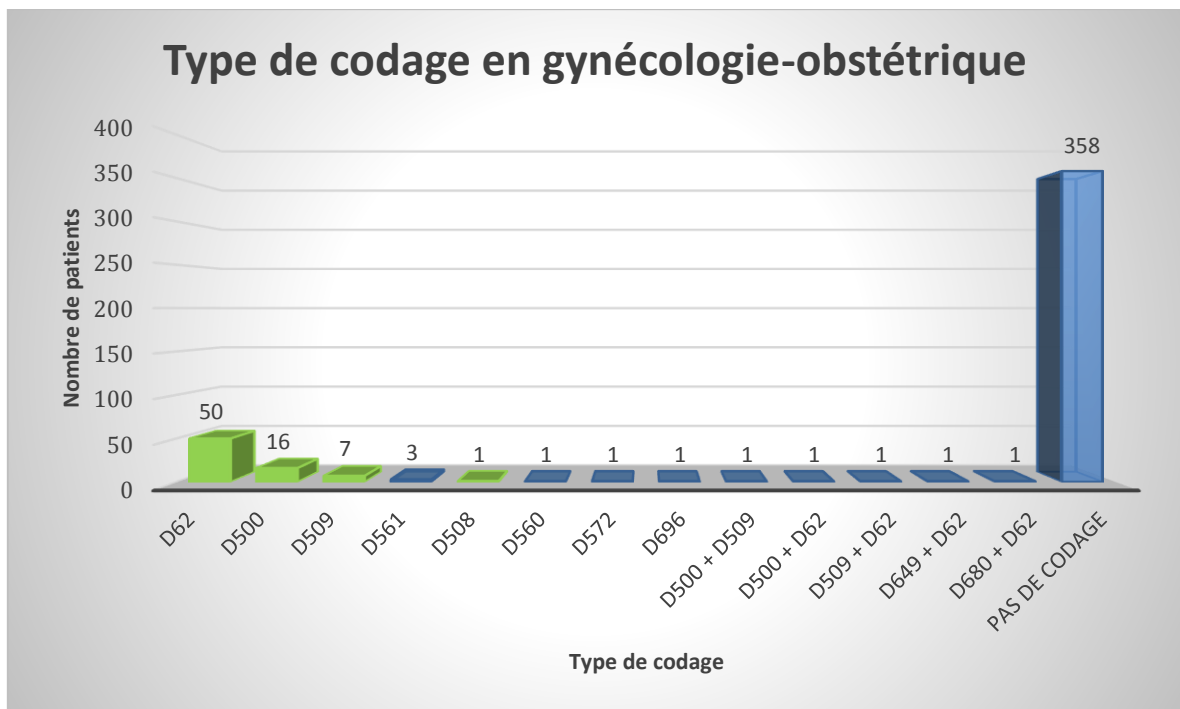
*En vert* : codes spécifiques à l'anémie ferriprive

*En bleu* : codes génériques

En gastro-entérologie, qu'il s'agisse de l'hospitalisation conventionnelle ou de l'hospitalisation de jour, le codage de l'anémie pour les 203 séjours non codés aurait pu faire passer seulement deux séjours en niveau 2 de sévérité ce qui aurait représenté un bénéfice de 1 594 € pour un séjour et 2 231 € pour le deuxième séjour, soit un total de 3 825 €.

## Gynécologie-obstétrique

Seulement 85 séjours sur 443 (19%) de gynécologie-obstétrique ont été codés pour l'anémie. Parmi ces 85 séjours, 79 (93%) ont été codés avec les codes de la CIM-10 spécifiques à l'anémie ferriprive. 7% des séjours ont donc été codés avec des codes génériques.



**Figure 23** : Type de codage en gynécologie-obstétrique

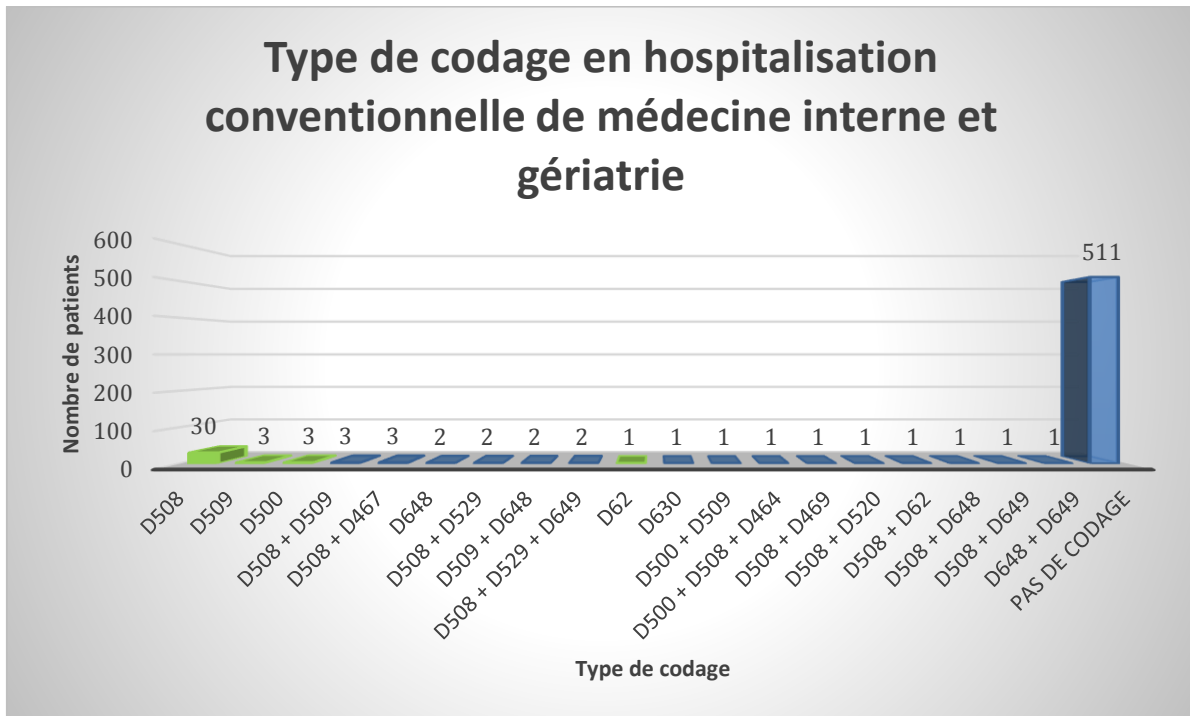
*En vert* : codes spécifiques à l'anémie ferriprive

*En bleu* : codes génériques

Sur l'ensemble de la population de gynécologie-obstétrique, 5 séjours parmi ceux qui n'ont pas été codés auraient pu être revalorisés pour un montant total de 5 773 €.

## Médecine interne et gériatrie

L'anémie a été codée pour 60 dossiers sur 571 (11%) d'hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie. Parmi ces 60 séjours, 56 séjours (93%) ont été codés avec les codes de la CIM-10 spécifiques à l'anémie ferriprive. 7% des séjours ont donc été codés avec des codes génériques.

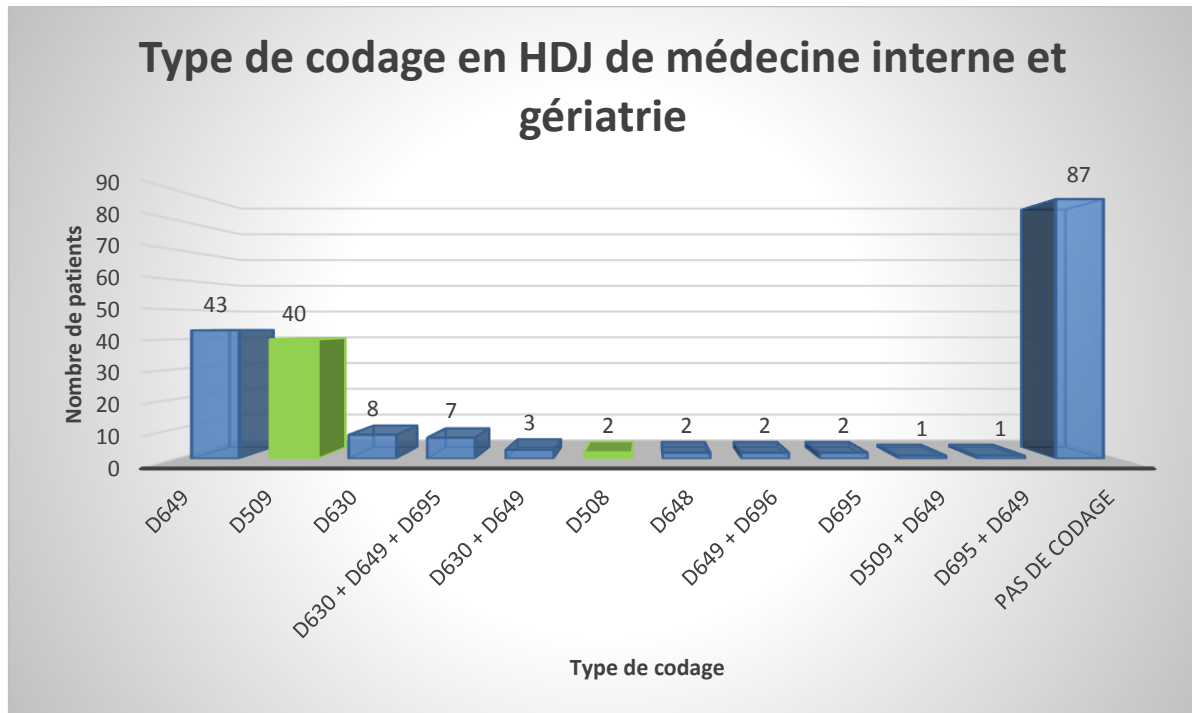


**Figure 24** : Type de codage en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie

*En vert* : codes spécifiques à l'anémie ferriprive

*En bleu* : codes génériques

L'anémie a été codée pour 111 sur 198 (56%) séjours d'hospitalisation de jour de médecine interne et gériatrie. Sur ces 111 séjours, 43 (39%) ont été codés avec les codes de la CIM-10 spécifiques à l'anémie ferriprive. 61% des séjours ont donc été codés avec des codes génériques.



**Figure 25** : Type de codage en hospitalisation de jour de médecine interne et gériatrie

*En vert* : codes spécifiques à l'anémie ferriprive

*En bleu* : codes génériques

Pour l'ensemble des patients du service de médecine interne et gériatrie, seulement un séjour était revalorisable. Le codage de l'anémie pour ce séjour aurait pu rapporter 2 136 € de plus à l'établissement.

Même si le taux de codage n'est pas exhaustif, seuls 8 séjours sur 1159 (0,7%) auraient pu être revalorisés. L'optimisation du codage et la sensibilisation des médecins dans ce contexte ne sont pas des éléments considérables dans l'objectif d'un gain financier pour l'hôpital, même si aucune ressource n'est accessoire.

Le tableau 28 regroupe les pourcentages de séjours codés pour les prescriptions de Ferinject® pour les différents services étudiés. Celui-ci fait apparaître un faible taux de séjours codés de 30% pour l'ensemble des services avec 54% en gastro-entérologie, 19% en gynécologie-obstétrique et 22% en médecine interne et gériatrie.

Néanmoins, dans le cadre de l'hospitalisation conventionnelle, l'anémie n'est généralement pas valorisée. En médecine interne et gériatrie, les patients hospitalisés sont souvent poly-pathologiques et au moins un de leur diagnostic, qu'il soit principal ou associé, répond déjà à un niveau de sévérité 2. En gynécologie-obstétrique, il existe des diagnostics exclusifs pour lesquels l'anémie n'est pas prise en compte comme niveau de sévérité car elle est déjà intégrée dans le tarif.

Malgré le faible taux global de codage, seuls 8 séjours auraient pu être revalorisés en niveau 2 de sévérité. Néanmoins, la non-exhaustivité du codage a entraîné une perte financière de 11 734 € pour 8 séjours qui auraient pu être valorisés soit une moyenne de 1 467 € par séjour.

Inversement, la non valorisation de l'anémie dans une proportion importante de situations cliniques impacte peu les séjours d'hospitalisation de jour étant donné que dans ce cadre, une administration de Ferinject® est couverte par la « part médicament » du GHS. Toutefois, en avril 2017, une circulaire « frontière » a été publiée à propos des conditions de facturation d'un GHS pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée ainsi que pour les prises en charge dans une unité d'hospitalisation de courte durée. La facturation d'un GHS devra répondre à des critères précis relatifs notamment à l'état de santé du patient. Toute prise en charge de patient qui peut habituellement être réalisée en médecine de ville ou dans le cadre des consultations ou actes externes des établissements de santé ne devra pas donner lieu à facturation d'un GHS (48).

En ce qui concerne l'administration de fer intraveineux, une nouvelle prestation intitulée « AP2 » a été prévue car il s'agit d'un produit de la réserve hospitalière non inscrit sur la liste

en *sus* et dont l'administration n'est associée à aucun acte de la classification commune des actes médicaux (CCAM). Ce forfait doit couvrir les frais d'administration et de surveillance en environnement hospitalier ainsi que le coût moyen d'achat des spécialités pharmaceutiques. Or, le montant est en totale inadéquation avec les coûts engagés par l'établissement de santé puisque le forfait est de 39,04 € alors que coût d'un flacon de Ferinject® est de 77 € au minimum.

Dans l'attente d'une nouvelle publication relative à cette instruction, les règles qui prévalent semblent être celles qui étaient en vigueur avant le 01/03/2017. L'analyse des résultats de ce travail avec les nouvelles règles de facturation d'un HDJ sera grandement contributive.



## DISCUSSION

Cette étude rétrospective porte sur l'utilisation du Ferinject® depuis son référencement à l'AP-HM en 2014. Elle inclut un nombre important de données issues de 1654 dossiers. Seules les prescriptions informatisées dans le logiciel Pharma® ont été analysées, soit 60,6% de l'ensemble des délivrances pour la période de 2014 à 2016, pour les trois services les plus consommateurs. Ainsi, 36,1% des prescriptions de gastro-entérologie, 64,1% des prescriptions de gynécologie-obstétrique et 94,7% des prescriptions de médecine interne et gériatrie ont pu être évaluées.

Avant d'aborder les résultats, nous évoquerons les avantages et les limites de cette étude. L'analyse du nombre de dispensations et de prescriptions permet de mettre en évidence plusieurs éléments. Tout d'abord, il apparaît que le **nombre de délivrances** de Ferinject®, tous dosages confondus, a augmenté avec une croissance de 46,6% entre 2014 et 2015 et une croissance de 102% entre 2015 et 2016, soit une croissance globale de 197% entre le début et la fin de l'étude. L'augmentation la plus importante de la consommation de Ferinject® entre 2014 et 2016, mise en évidence en médecine interne et gériatrie, s'explique probablement en partie par l'obligation de réaliser les injections de fer à l'hôpital depuis 2014. Cette augmentation concorde également avec une diminution des consommations de la spécialité Venofer®. La spécialité Ferinject® au dosage de 1000 mg a été référencée au CHU à partir du 21 novembre 2014 uniquement, expliquant le faible nombre de prescriptions de ce dosage en 2014 et son évolution significative les deux autres années. La nette augmentation de prescriptions de Ferinject® au dosage de 1000 mg peut également se justifier par la réalisation d'une seule injection à 1000 mg à J1 de l'hospitalisation en remplacement d'une injection de Ferinject® 500 mg à J1 et à J8, afin d'éviter une ré-administration, voire même une nouvelle hospitalisation.

Pendant la période de l'étude, et toutes spécialités confondues, la capacité d'accueil de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) de 760 lits et 92 places de l'Hôpital Nord est restée stable. Dans le cadre de l'hospitalisation à temps complet, le nombre d'entrées et de journées a diminué d'environ 2% en faveur de l'hospitalisation à temps partiel en hausse de 5%, donc globalement une activité constante. Ces résultats attestent d'une tendance à une augmentation de la prescription hospitalière de Ferinject® puisqu'une telle augmentation de consommation

ne peut pas être reliée à l'activité de l'hôpital. Le volume de prescriptions peut être considéré comme représentatif des pratiques de l'hôpital.

Il faut noter également que le nombre de prescriptions informatisées a nettement évolué puisqu'il est passé de 17,7% en 2014 à 37,9% en 2015 et à 86,3% en 2016. Cette progression est justifiée par le déploiement de l'informatisation de tous les services qui explique la différence entre le nombre de prescriptions évaluables et le nombre de délivrances. Dans cette étude, seules les prescriptions de Ferinject® réalisées dans le logiciel Pharma® ont été analysées. Les délivrances concernant des ordonnances manuscrites n'ont pas été prises en compte. Le choix d'examiner uniquement les prescriptions informatisées dans le logiciel Pharma® a permis de s'assurer précisément de la conformité des prescriptions et de mieux contrôler certaines données de manière exhaustive, notamment celles relatives à l'administration. Cette restriction pourrait être considérée comme un possible biais de sélection. Toutefois, cela a permis d'avoir accès à des données fiables et complètes. Cette étude a donc principalement analysé les données des années 2015 et 2016 pour évaluer le bon usage du Ferinject® et déterminer si les prescriptions sont conformes aux recommandations et justifiées par un diagnostic de carence martiale.

Au total 1654 prescriptions de Ferinject® relatives aux **trois services les plus forts consommateurs**, gastro-entérologie, gynécologie-obstétrique et médecine interne et gériatrie, ont été analysées. Ces unités de soins représentaient 66% des prescriptions de Ferinject® de l'ensemble de l'hôpital. Le choix des services les plus forts consommateurs peut également être interprété comme un biais de sélection, si l'on suppose que ce sont les services qui savent le mieux prescrire le Ferinject®, et pourrait donc ne pas être totalement représentatif de l'ensemble de l'hôpital. Cependant, l'analyse des prescriptions des services les plus utilisateurs permet une certaine robustesse de l'analyse et une représentation majoritaire des pratiques de l'établissement de santé. Par ailleurs, même si dans chacune des spécialités médicales, les recommandations pour le traitement en fer sont différentes, elles préconisent toutes une administration de fer par voie orale en première ligne, celui-ci étant efficace, sécuritaire et peu onéreux. Les effets indésirables de type gastro-intestinaux et la faible absorption de ces traitements expliquent en partie l'utilisation de fer par voie injectable dans un certain nombre de situations.

Dans cette étude, les populations de patients ne sont pas homogènes (âge, pathologies, durée et type d'hospitalisation...) et les utilisations de Ferinject® suivent des référentiels différents. Les patients étaient âgés, en moyenne, de  $46 \pm 21$  ans en gastro-entérologie,  $31 \pm 8$  ans en gynécologie-obstétrique et  $74 \pm 19$  ans en médecine interne et gériatrie. Aucune population particulière n'était ciblée, l'âge des patients étant directement lié à la pathologie initiale prise en charge dans le cadre de l'hospitalisation. La durée de séjour, en fonction des différentes spécialités, était hétérogène. Elle était fonction du diagnostic principal et non du traitement de l'anémie ou de la carence martiale. Dans la majorité des cas (78%), les patients ne bénéficiaient que d'une seule injection de Ferinject®. Seules 22% des prescriptions analysées concernaient des patients ayant reçu plusieurs injections de Ferinject® pendant la période évaluée. Tous ces éléments justifient l'absence d'analyse statistique multivariée.

Concernant plus spécifiquement les commentaires sur les résultats, **la méthode d'évaluation du bon usage du Ferinject®** est basée sur les RCP de ce médicament ainsi que sur les recommandations des sociétés savantes pour les différentes spécialités médicales étudiées. Les principaux motifs d'hospitalisation dépendent de la spécialité des services cliniques et ceux-ci ont été pris en compte pour mieux évaluer la conformité de la prescription. Le type d'hospitalisation, hospitalisation conventionnelle ou hospitalisation de jour, a également été individualisé.

Globalement, il ressort que seulement **18% des prescriptions informatisées suivent les référentiels** qui ont été retenus dans le cadre de cette étude, soit le RCP, soit les recommandations des sociétés savantes de chacune des disciplines. Tous types d'hospitalisation confondus, 70% des patients qui ont reçu du Ferinject® présentaient une anémie avérée alors que seulement 11% avaient une carence martiale prouvée. Les prescripteurs réalisent donc presque systématiquement, soit dans 72,5% des cas, un dépistage d'anémie lorsqu'un traitement par fer injectable est envisagé en hospitalisation conventionnelle.

Dans 85% des cas, il n'y avait pas de renouvellement du traitement par Ferinject® en hospitalisation conventionnelle pendant la durée de séjour des patients, ceci traduisant une supplémentation brève pour recharger les réserves en fer, notamment pour les patients atteints de MICI ou pour les femmes en *post-partum*, soit dans 35% des cas. La durée moyenne des

séjours en hospitalisation conventionnelle, toutes spécialités médicales confondues, était de 12 jours.

Concernant la recherche de carence martiale, il faut noter une différence entre les services d'hospitalisation conventionnelle et les unités d'hospitalisation de jour relative au manque de données biologiques dans le logiciel hospitalier Visual Patient<sup>®</sup>. L'entrée en hospitalisation de jour s'effectue avec le bilan biologique réalisé en ville. Ce manque de données impacte négativement le pourcentage de conformité total des prescriptions en gastro-entérologie et en médecine interne et gériatrie. Le bilan biologique devrait être inclus systématiquement dans le dossier patient informatisé pour une meilleure prise en charge du patient et un renforcement du lien entre la ville et l'hôpital.

En excluant l'hospitalisation de jour et en tenant compte des **recommandations de la HAS** qui préconise une administration de fer uniquement en cas d'anémie et de ferritine diminuée, 96% des patients qui ont reçu du Ferinject<sup>®</sup> présentaient une anémie avérée alors que seulement 15% avaient une carence martiale objectivée. Une anémie ferriprive est retrouvée chez 27% des patients de gastro-entérologie, 3,6% des patients de gynécologie-obstétrique et 20% des patients de médecine interne et gériatrie. Dans le cadre d'une hospitalisation conventionnelle, un bilan martial conforme n'est donc pas réalisé systématiquement puisque, en moyenne, dans 85% des cas l'anémie ferriprive n'est pas objectivée. Il ressort de cette étude une tendance à traiter les patients en fonction du taux d'hémoglobine plutôt que devant une situation avérée de carence martiale. Or, l'anémie non liée à une carence martiale est une contre-indication à l'utilisation du Ferinject<sup>®</sup>. Nos résultats corroborent partiellement ceux de la **littérature**, notamment ceux de l'étude menée à l'hôpital d'instruction des armées Desgenettes à Lyon relative à un profil différent des malades puisqu'il s'agissait principalement de patients de chirurgie (49). Il ressort des résultats semblables au niveau du taux d'hémoglobine moyen avant l'injection de Ferinject<sup>®</sup> (95 g/L à Lyon *versus* 94 g/L dans cette étude). En revanche, la carence martiale était avérée chez 58 % des patients de l'étude menée à Lyon *versus* 15% en hospitalisation conventionnelle dans cette étude.

Cependant, nos résultats sont à pondérer par plusieurs éléments. En gastro-entérologie, la majorité des patients sont atteints de MICI ce qui justifie l'utilisation de fer injectable en raison de l'importance des pertes et de la possible malabsorption. De plus, le service de gastro-entérologie de l'Hôpital Nord est le centre référent de la région Provence-Alpes-Côte

d'Azur qui prend en charge en HDJ, donc sans accès au bilan biologique, de nombreux malades sévèrement atteints nécessitant une supplémentation en fer avec une restauration des réserves forte et rapide.

En gynécologie-obstétrique, la grande majorité des patientes bénéficient de Ferinject® dans le cadre des suites de couches. Dans le service de gynécologie-obstétrique, l'existence d'un protocole de service traitant de l'anémie *post-partum*, préconisant l'administration de Ferinject® en fonction uniquement du taux d'hémoglobine, explique le faible pourcentage de bilans martiaux réalisés. Le fait que la ferritine n'ait quasiment jamais été dosée impacte très négativement la conformité des prescriptions alors que l'évaluation de ce paramètre pourrait certainement justifier un nombre non négligeable de traitements par Ferinject®. En effet, si l'on exclut les patientes « autres motifs d'hospitalisations » où la prise de fer *per os* est la règle, il faut noter que 85% des prescriptions sont conformes dans le cadre des grossesses ou de chirurgie, certes sur des effectifs beaucoup plus faibles. Ceci signifie que dans certaines situations, le bilan martial est pris en compte. Il conviendrait donc de le généraliser à toutes les patientes, notamment en suite de couches.

Dans ce travail, c'est en hospitalisation conventionnelle de médecine interne et gériatrie que le pourcentage de conformité aux recommandations est le plus faible. Or, les patients ayant une moyenne d'âge de  $80 \pm 14$  ans, donc un possible capital veineux fragile, il est probable qu'une seule administration de Ferinject® soit privilégiée face aux trois administrations nécessaires de Venofer® ou de ses génériques. De plus, les patients de ce service sont souvent poly-pathologiques et il ne peut pas être exclu qu'un nombre incertain de patients aurait pu répondre à d'autres recommandations que celles du RCP pour l'administration de Ferinject®.

Néanmoins, malgré ces justifications, un nombre non négligeable d'administrations est réalisé chez des patients dont le déficit en fer n'est pas prouvé, entraînant donc des risques avérés de surcharge martiale. Ainsi, 12% des administrations concernent des patients avec une ferritine comprise dans les normes, principalement en médecine interne et gériatrie qui représente 48,5% de la totalité des prescriptions en hospitalisation conventionnelle. Dans ce service, la carence martiale n'est objectivée que dans 20% des cas seulement. De plus, un nombre non négligeable de dosages de fer sérique a été réalisé, dans 32,1% des cas, contrairement aux recommandations qui ne préconisent pas ce dosage en raison des variations nyctémérales et des variations en situation d'inflammation. Ce dosage a été réalisé dans 27,1% des cas lors de

prescriptions en gastro-entérologie, 5,6% lors de prescriptions en gynécologie-obstétrique et 50,2% lors de prescriptions en médecine interne et gériatrie. Ces données indiquent qu'en gastro-entérologie et surtout en médecine interne et gériatrie, un dosage inutile de fer sérique est plus fréquemment réalisé qu'un dosage de ferritine. Concernant le CST, celui-ci est dosé dans 22,7% des cas, soit presque aussi fréquemment que la ferritine qui est dosée dans 23,8% des cas. Or, les recommandations de la HAS préconisent un dosage du CST uniquement lorsque la ferritinémie n'est pas diminuée. Ces données traduisent une possible méconnaissance des paramètres adéquats du bilan martial.

Enfin, il est également observé quelques dispensations de Ferinject<sup>®</sup> réalisées sans connaître le statut martial du patient, ni même le statut d'anémie pour certains malades en hospitalisation conventionnelle, à savoir 2,4% des patients en gastro-entérologie, 1,4% des patients en gynécologie-obstétrique et 3,7% des patients en médecine interne et gériatrie. L'indication de Ferinject<sup>®</sup> est donc difficile à juger dans ces situations. Ceci nécessite une éventuelle mise en place de **protocoles de service** rappelant les indications de la spécialité et les paramètres à évaluer avant toute prescription. Cette situation singulière ne se retrouve globalement que dans 2% des prescriptions réalisées pour lesquelles les causes n'ont pas été recherchées.

Peu de patients ont reçu leur première injection de Ferinject<sup>®</sup> à la suite d'un traitement *per os*. Cela concernait 1 patient en gastro-entérologie (0,2%), 49 patientes en gynécologie-obstétrique (11%) et 36 patients en médecine interne et gériatrie (4,7%). Ces chiffres sont très certainement sous-évalués en raison de l'insuffisance des renseignements dans le logiciel Axigate<sup>®</sup> en cours de déploiement durant ces trois années. Or, l'indication thérapeutique de la spécialité Ferinject<sup>®</sup> est le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Cette recommandation devra donc être rappelée avec insistance lors de l'élaboration des protocoles de prescription.

Si l'on examine la conformité des prescriptions, la mention du poids dans le logiciel Pharma<sup>®</sup> n'était retrouvée que dans 70% des cas dans cette étude alors qu'elle était présente dans 96% des prescriptions dans l'étude de l'hôpital d'instruction des armées Desgenettes à Lyon (49). Ceci est certainement lié à la dualité des logiciels informatiques Pharma<sup>®</sup> et Axigate<sup>®</sup> qui oblige le prescripteur à renseigner le poids à plusieurs reprises. A ce sujet, des mesures d'amélioration sont nécessaires pour satisfaire les indicateurs IPAQSS de tenue du dossier

patient. Les actions prioritaires sont à mener en gynécologie-obstétrique et en médecine interne et gériatrie puisque seulement 57% des prescriptions de gynécologie-obstétrique et 67% des prescriptions de médecine interne et gériatrie ont un poids renseigné. Après analyse de la conformité des prescriptions, 91% des patients de gastro-entérologie avaient une adaptation posologique connue contre 70% des patientes de gynécologie-obstétrique et 83% des patients de médecine interne et gériatrie. Étant donné le taux de conformité très satisfaisant de la dose quand le poids était connu (83%), cela suggère un respect des recommandations posologiques. Dans l'immédiat, l'obligation réglementaire de renseigner le poids des patients dans Pharma<sup>®</sup> doit être suivie par les prescripteurs et une opinion pharmaceutique doit systématiquement être mentionnée *via* le logiciel Pharma<sup>®</sup> afin que cette contrainte soit respectée.

Le respect des recommandations de l'ANSM très satisfaisant (90%) concernant la fréquence d'administration du Ferinject<sup>®</sup> peut se justifier par la validation pharmaceutique de toutes les prescriptions dans le logiciel Pharma<sup>®</sup> et notamment par la rédaction d'opinions pharmaceutiques en cas de fréquence d'administration erronée. Ces avis pharmaceutiques ciblés sur la ligne de prescription de Ferinject<sup>®</sup> peuvent entraîner la suspension de délivrance du médicament et contribuent à éviter les erreurs d'administration et les surdosages.

Concernant les risques de réactions graves d'hypersensibilité, quelques prescriptions, peu nombreuses, moins de 5% des cas, montrent une administration de Ferinject<sup>®</sup> chez des patients allergiques, sans aucun effet indésirable rapporté. Cependant, il ressort qu'avant toute délivrance de Ferinject<sup>®</sup>, tous les éléments du dossier patient doivent être pris en compte par les pharmaciens, malgré la surcharge de travail, afin d'éviter au maximum les effets secondaires graves qui pourraient advenir lors de l'administration de fer par voie parentérale. Même si cela concerne un nombre limité de cas, le dossier patient informatisé doit systématiquement être bien renseigné par les médecins en vue d'une analyse optimisée des prescriptions et une validation pharmaceutique de qualité en limitant les risques de prescriptions et d'administration chez des patients allergiques.

Enfin, l'utilisation de la pharmaco-économie pour optimiser les coûts et les pratiques est indispensable. D'un point de vue consommation pharmaceutique, les dépenses globales liées au Ferinject<sup>®</sup> sont importantes mais représentent seulement 1,5% du budget « médicaments » de l'hôpital Nord pendant la période considérée. Dans le cadre de l'hospitalisation

conventionnelle, les contraintes économiques obligent à choisir les stratégies thérapeutiques les moins coûteuses pour optimiser les ressources. Néanmoins, si l'on respecte strictement les recommandations d'utilisation du fer injectable, l'étude de minimisation des coûts montre qu'il n'y a pas de différence importante dans le poids financier pour l'institution contrairement à la prise en compte du coût du médicament exclusivement. Ce type d'analyse pharmaco-économique est difficile notamment en raison de la complexité des comparaisons et de la multiplicité des données. Néanmoins, ce travail réalisé sur un nombre important de prescriptions intervient comme un outil d'aide à la prise de décisions et apporte un éclairage intéressant pour guider les médecins pour allouer les ressources de la façon la plus pertinente possible. L'objectif est d'apporter, à partir de ces résultats, des éléments concrets aux médecins afin de parvenir à des choix rationnels et pertinents adaptés à la problématique de chaque spécialité médicale. Le Venofer® pourrait être privilégié pour les longues durées de séjour, notamment en médecine interne et gériatrie. Dans le cadre de l'hospitalisation de jour, hormis l'aspect financier lié à la nouvelle circulaire, le nombre d'hospitalisations nécessaires pour une supplémentation équivalente est inadapté pour une prise en charge acceptable des patients.

Dans ce contexte, nous avons pu mettre en évidence un défaut dans le **codage diagnostic** de l'anémie entraînant une sous-déclaration (70%) et donc une éventuelle perte financière pour l'établissement. Le pourcentage de séjours codés dans l'étude menée à Lyon est comparable avec nos résultats, soit 32% pour l'étude de Lyon *versus* 29% dans cette étude (49). Cependant, après étude par le service du DIM des séjours non codés, seuls 8 séjours sur 1159 (0,7%) auraient pu être revalorisés pour un montant total de 11 734 €. Cela s'explique notamment par le fait que les patients ont majoritairement d'emblée un niveau de sévérité supérieur ou égal à 2 dans les disciplines étudiées. L'optimisation du codage et la sensibilisation des médecins dans ce contexte ne sont pas des éléments considérables dans l'objectif d'un gain financier pour l'hôpital, même si aucune ressource n'est accessoire. En outre, ce faible taux pourrait s'avérer plus important pour d'autres disciplines médicales, notamment celles recevant des patients qui ne sont pas d'emblée en niveau de sévérité 2. Ce manque à gagner justifie donc la mise en place de mesures correctives pour pallier ce manque d'exhaustivité.

En hospitalisation de jour, l'intérêt du Ferinject® par rapport au Venofer® ou à ses génériques est de pouvoir apporter une grande quantité de fer en une seule injection. Dans cette étude la



prescription de Ferinject® n'a pas eu d'**impact financier** en raison des tarifs d'hospitalisation de jour, même avec l'insuffisance de codage. En revanche, dans le cadre de la mise en place de la circulaire frontière, pour laquelle de nouvelles instructions sont en attente, le forfait AP2 à 39,04 € concernant l'administration de fer injectable est en inadéquation avec le poids financier du Ferinject®. En raison des contraintes qui s'attachent au schéma d'administration du Venofer® et à ses génériques de même que du respect des recommandations d'administration de l'ANSM uniquement en présence de personnel formé dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation, un nouveau niveau de valorisation devrait être proposé. Si tel n'était pas le cas, cela pourrait engendrer des risques en terme de santé publique avec le non traitement ou un traitement sub-optimal de la carence martiale chez certains patients ou des risques sanitaires avec le recours à des transfusions ou à de fortes doses d'EPO. Cela pourrait également impacter le schéma organisationnel hospitalier avec les conséquences économiques inhérentes.

En synthèse, et contrairement à ce que certaines données suggèrent, dans cette étude le traitement par Ferinject® apparaît adapté dans un nombre avéré de situations cliniques. Les données doivent être pondérées par des éléments justificatifs tels que l'âge des patients, les durées d'hospitalisation courtes, les pathologies spécifiques telles que les MICI ou encore les suites de couches... Ainsi, globalement, les prescriptions en gastro-entérologie et en gynécologie-obstétrique sont justifiées et il n'y aurait pas d'avantage financier à « switcher », notamment en HDJ. Le seul élément fondamental insuffisant est le dosage de la ferritine. L'exigence de réaliser un contrôle de ferritine avant toute administration de fer injectable semble être le message à faire passer en priorité aux services médicaux.

En raison des constatations mentionnées, le rôle du pharmacien hospitalier est primordial pour contribuer au bon usage des médicaments, et notamment du Ferinject®, et à l'optimisation des ressources financières. Les mesures à mettre en place au décours de cette étude sont diverses. La majorité des actions à mener concerne prioritairement l'hospitalisation conventionnelle, quelle que soit la spécialité médicale. Il conviendra donc d'émettre des recommandations sur les schémas de prise en charge, de préciser les règles de prescription du Ferinject®, de diffuser ces règles et de suivre l'impact sur la qualité globale de la prescription. Le pharmacien devra systématiquement s'assurer de la réalisation d'un bilan biologique adéquat.

La création d'une fenêtre « pop-up », en concertation avec le SCOP et le laboratoire de biochimie, rappelant de manière concise et précise les conditions de prescription de Ferinject® pourrait être proposée dans le logiciel de prescription Pharma®. Enfin, la qualité du dossier patient étant importante aussi bien pour la validation pharmaceutique que pour l'étape de codage, la pharmacie transmettra mensuellement au DIM la liste des IEP des patients ayant reçu du Ferinject®.

## CONCLUSION

La carence martiale représente la principale cause d'anémie et constitue un facteur potentiel d'augmentation de la morbi-mortalité et d'une perte de la qualité de vie. Cette carence martiale mérite donc d'être particulièrement bien prise en charge.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la conformité des prescriptions de Ferinject® depuis son référencement à l'AP-HM en 2014. En effet, les études de bon usage font actuellement partie du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé suite à l'arrêté du 06 avril 2011 (50). Une des lignes directrices essentielle dans la politique hospitalière actuelle est de promouvoir le bon usage du médicament. Cela passe notamment par le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES). Il s'agit d'un contrat qui lie l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'organisme local d'assurance maladie et les établissements de santé et qui a pour objectif l'amélioration des pratiques, la régulation de l'offre de soins et l'effizienz des dépenses de l'assurance maladie. Le contrat fixe des objectifs aux établissements de santé déclinés en plan d'actions, dont la réalisation est mesurée sur la base d'indicateurs, permettant d'engager ainsi des actions considérées comme prioritaires, soit par le niveau national, soit par le niveau régional (47).

Nous avons pu déterminer les pratiques réelles d'utilisation du Ferinject® et évaluer les multiples utilisations dans trois spécialités médicales différentes les plus consommatrices en fonction de critères et de standards prédéterminés et validés. Ce travail confirme que l'administration de fer injectable est la pierre angulaire du traitement de la carence martiale en milieu hospitalier. Cette étude a permis de mettre en évidence une déviation dans des situations ciblées par rapport aux recommandations de la HAS quelle que soit la spécialité médicale, notamment en hospitalisation conventionnelle. Le Ferinject® est une spécialité coûteuse et à réserve hospitalière, qui doit être utilisée dans des situations cliniques bien identifiées et dont l'administration n'est pas dénuée de risques. Notre étude a montré que la prescription de Ferinject® est réalisée sur la base d'une anémie mais n'est pas toujours justifiée par une carence martiale et qu'elle est probablement réalisée de manière excessive. Néanmoins la plus grande majorité des prescriptions suivent les recommandations des sociétés savantes de chacune des spécialités avec une prescription conforme. Par ailleurs,

nous avons constaté que les posologies et les modalités d'administration sont globalement respectées.

Cette étude nous a permis de mieux évaluer les difficultés dans le circuit complexe de la prise en charge thérapeutique par le Ferinject®. Cela doit permettre d'apporter des améliorations au niveau des points particulièrement critiques afin d'optimiser l'attitude thérapeutique et de contribuer au bon usage. Le fait d'avoir comparé des spécialités différentes montre clairement que même si la problématique est similaire, le pharmacien devra s'impliquer différemment en fonction des services et adapter sa mission aux spécificités de chacun. Les résultats sont cohérents mais différents en fonction du type de spécialité médicale, de la pathologie concernée et du mode d'hospitalisation. Tout d'abord, il conviendra de réserver le traitement par fer injectable aux seules situations où une administration orale est impossible ou inadaptée dans la prise en charge médicale. Il conviendra également de dépister précocement et correctement la carence martiale afin d'éviter des situations où la gravité contraint à prescrire une forme injectable alors qu'un traitement *per os* instauré à temps aurait pu être efficace, en particulier en gynécologie en fin de grossesse. La validation d'un traitement par fer injectable doit se faire au regard de la conformité du bilan martial, mais également de la durée d'hospitalisation.

En raison d'éléments multifactoriels à considérer dans la prise en charge d'une anémie par carence martiale, une collaboration optimale est nécessaire entre les professionnels de santé impliqués dans le circuit du médicament en général et plus particulièrement celui du Ferinject®. Les prescripteurs doivent connaître les conditions de prescription en fonction des recommandations de la HAS mais aussi des sociétés savantes qui régissent leur spécialité. Les pharmaciens sont responsables de la validation pharmaceutique des prescriptions selon les mêmes recommandations. L'outil informatique joue un rôle très contributif dans l'évaluation des prescriptions. Le DIM se doit de vérifier la conformité et l'exhaustivité du codage des séjours. Enfin, le personnel paramédical doit administrer le Ferinject® dans les conditions requises en assurant une surveillance renforcée. L'équipe pharmaceutique est fortement impliquée à différents niveaux. Elle est également l'interface avec les médecins prescripteurs et le DIM. Cette implication s'inscrit dans le cadre de la validation pharmaceutique et doit être renforcée par la mise en place de protocoles de prescription avec les médecins en accord avec les recommandations de la HAS.

Il faut également optimiser la prise en charge thérapeutique en intégrant le volet pharmaco-économique compte tenu du coût du Ferinject<sup>®</sup> afin d'améliorer l'offre de soins. Le coût de la spécialité Ferinject<sup>®</sup> est plus important que la spécialité Venofer<sup>®</sup>, également référencée au livret de l'hôpital. Cependant l'utilisation du Ferinject<sup>®</sup> permet de limiter la durée d'hospitalisation et de limiter les hospitalisations itératives dans un grand nombre de cas. Un gain de temps infirmier est également observé puisqu'une seule injection est réalisée. La pharmaco-économie est un outil de rationalisation des dépenses de santé et d'optimisation des stratégies thérapeutiques pour préserver l'accès à l'innovation pharmaceutique. Néanmoins, si l'évaluation économique peut être utile dans le choix de stratégies thérapeutiques, il ne faut pas méconnaître les incertitudes et les limites pour garantir une fiabilité des données.

Enfin, l'arrivée d'une nouvelle spécialité sur le marché de fer injectable sous le nom de Monover<sup>®</sup> (fer isomaltoside) dans les mêmes indications thérapeutiques que Ferinject<sup>®</sup>, avec l'avantage de pouvoir réaliser des perfusions de plus de 1000 mg fera inévitablement diminuer les coûts. Il conviendra de définir la place de chacune des spécialités disponibles dans la stratégie de prise en charge de l'anémie par carence martiale.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. texte\_court\_\_bilan\_martial\_carence\_2011-11-09\_17-22-2\_135.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte\\_court\\_\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-22-2\\_135.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte_court__bilan_martial_carence_2011-11-09_17-22-2_135.pdf)
2. OMS | Carences en micronutriments [Internet]. WHO. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/fr/>
3. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206228.htm>
4. Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse : une utilisation réservée aux établissements de santé en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-une-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante-en-raison-du-risque-de-reactions-graves-d-hypersensibilite-Point-d-information>
5. WHO\_NMH\_NHD\_MNM\_11.1\_eng.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1)
6. Varet B. Anémie inflammatoire diagnostic et traitement. Hématologie [Internet]. 15 mars 2002 [cité 21 janv 2018];8(1):17-9. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/anemie\\_inflammatoire\\_diagnostic\\_et\\_traitement\\_140489/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/anemie_inflammatoire_diagnostic_et_traitement_140489/article.phtml?tab=texte)
7. Espanel C, Kafando E, Hérault B, Petit A, Hérault O, Binet C. Anémies ferriprives : signes d'appel, diagnostic et prise en charge. XXIIIe Congrès Natl SFTS 2-5 Juillet 2007 - Tours [Internet]. 1 mai 2007;14(1):21-4. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782007000754>
8. Berthélémy S. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. Actual Pharm [Internet]. sept 2014 [cité 21 janv 2018];53(538):53-5. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370014002651>
9. Ruivard M. Anémie ferriprive chez l'adulte : diagnostic et traitement. Nutr Clin Métabolisme [Internet]. 1 mai 2017;31(2):104-6. Disponible sur:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056217300389>

10. Vaulont S. Métabolisme du fer. [Httpwwwem-Premiumcomlamauniv-Amufrdatarevues0929693Xv24i5sSS0929693X1724007X](http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/1124672/resultatrecherche/6) [Internet]. 14 juin 2017 [cité 2 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/1124672/resultatrecherche/6>
11. Loréal O, Bardou-Jacquet É, Island M-L, Fatih N, Doyard M, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer. *Cah Nutr Diététique* [Internet]. juin 2012 [cité 2 sept 2017];47(3):117- 24. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007996012000041>
12. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload Disorders. *Clin Biochem Rev* [Internet]. févr 2006 [cité 15 janv 2018];27(1):5- 16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1390789/>
13. Gavazzi G. Iron metabolism: pathophysiology and biomarkers in elderly population. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2014;12(2):5–10.
14. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *cell*. 2004;117(3):285–297.
15. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. *Rev Médecine Interne* [Internet]. avr 2005 [cité 4 sept 2017];26(4):315- 24. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866304003625>
16. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 23 déc 1999;341(26):1986- 95.
17. [cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_9/site/html/cours.pdf) [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_9/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_9/site/html/cours.pdf)
18. [Métabolisme\\_du\\_fer.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/M%C3%A9tabolisme_du_fer.jpg) (671×375) [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/M%C3%A9tabolisme\\_du\\_fer.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/M%C3%A9tabolisme_du_fer.jpg)
19. Anderson GJ, Frazer DM. Recent advances in intestinal iron transport. *Curr Gastroenterol Rep*. oct 2005;7(5):365 - 72.
20. Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis*. déc 2002;29(3):384 - 99.
21. Ressources - [ironatlas.com](http://www.ironatlas.com/fr/ressources.html) [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.ironatlas.com/fr/ressources.html>

22. Loréal O, Ropert M, Doyard M, Island M-L, Fatih N, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer en 2012. *Fer Pathol* [Internet]. 1 mai 2012;2012(442):31-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X12714557>
23. Aisen P, Listowsky I. Iron transport and storage proteins. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:357-93.
24. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 7 oct 2009;15(37):4617-26.
25. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 30 juin 2000;275(26):19906-12.
26. Paubelle É, Herbaux C. Iron in hematology. *Hématologie* [Internet]. 2013;6 [cité 15 janv 2018];(3):234-240. Disponible sur: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/hma.2013.0805>
27. Ganz T. Hpcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 28 avr 2011;117(17):4425-33.
28. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 1 janv 2013;34(1):17-25. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S024886631200481X>
29. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood.* 15 août 2006;108(4):1388-94.
30. Désidéri-Vaillant C, Galinat H, Sapin-Lory J, Valero E, Perennec V, Lefevre F. Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 1 févr 2011;18(1):36-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782010002818>
31. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. janv 2008 [cité 8 mai 2018];9(1):72-81. Disponible sur: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrm2295>
32. Camberlein E, Fatih N, Detivaud L, Bardou-Jacquet É, Jouanolle A-M, Deugnier Y, et al. Ferroportine et pathologies du métabolisme du fer. *Hépatogastro Oncol Dig.* 2008;15(5):355-361.
33. Dine G, Fumagalli G, Van Lierde F, Genty V. Érythropoïèse et métabolisme du fer: interactions et applications biomédicales. *Bio Trib Mag* [Internet]. mars 2010 [cité 15 janv 2018];34(1):22-32. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11834-010-0139-9>
34. Mario N, Pernet P. Les difficultés d'interprétation du bilan martial. *Rev Francoph Lab*



- [Internet]. 2008 [cité 24 sept 2017];2008(406):67–71. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X08745271>
35. rapport\_devaluation\_bilan\_martial\_carence\_2011-11-09\_17-21-31\_723.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf)
36. Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, et al. [Recommended algorithms of prescription in the diagnosis of iron deficiency and overload]. *Ann Biol Clin (Paris)*. avr 2001;59(2):149- 55.
37. 9789241596107.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf)
38. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Paris. FRA. Hématologie en pratique courante. *Recomm Réf Médicales ANDEM*. 1996;118(40):43- 53.
39. RCP Ferinject [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/5e/6b08664617d3428e9fb7d14400febd5e.pdf>
40. RCP Venofer [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/f5/b390174ed7cc4e77be1a860ebc238cf5.pdf>
41. CIM10\_2017\_sts\_20170009\_0001\_p000.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: [http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2017/06/CIM10\\_2017\\_sts\\_20170009\\_0001\\_p000.pdf](http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2017/06/CIM10_2017_sts_20170009_0001_p000.pdf)
42. Supplément-en-fer-JB-Arlet-2012.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.labex-grex.com/wp-content/uploads/2013/01/Suppl%C3%A9ment-en-fer-JB-Arlet-2012.pdf>
43. guide\_medecin\_rch\_web.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide\\_medecin\\_rch\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf)
44. guide\_medecin\_crohn\_web.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide\\_medecin\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf)
45. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10 sept 2003;110(1):2- 7.
46. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P.

- Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* [Internet]. mai 2008 [cité 21 févr 2018];100(5):599-604. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217343258>
47. Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencé des Soins (CAQES) [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.occitanie.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caques>
48. *Ins\_frontiere\_2010.pdf* [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/982/Ins\\_frontiere\\_2010.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/982/Ins_frontiere_2010.pdf)
49. Vonesch et al. - 2016 - Étude de l'usage du fer injectable en établissements.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: [https://ac-els-cdn-com.lama.univ-amu.fr/S0003450915001418/1-s2.0-S0003450915001418-main.pdf?\\_tid=f200fe1d-692d-4bf1-b72f-9c23ec06181f&acdnat=1525793624\\_3d9d613f4bd481ef21dbf05cbfbac3e5](https://ac-els-cdn-com.lama.univ-amu.fr/S0003450915001418/1-s2.0-S0003450915001418-main.pdf?_tid=f200fe1d-692d-4bf1-b72f-9c23ec06181f&acdnat=1525793624_3d9d613f4bd481ef21dbf05cbfbac3e5)
50. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

## ANNEXES

### Annexe 1 : grille de relevé de données – données patient et séjour

Date de dispensation	IPP	IEP	Patient	Date de naissance	Service	Date d'entrée	Date de sortie	Durée de séjour

### Annexe 2 : grille de relevé de données – données relevées dans le logiciel de prescription

Dosage délivré	Quantité	Solvant renseigné ?	Traitement préalable en fer ?	Poids (kg)	Dose prescrite (mg)	Dose en mg/kg	Durée de perfusion (min)	Fréquence d'administration	Administration ? Oui/non

Annexe 3 : grille de relevé de données – données du bilan biologique

Hémoglobine (g/L)	Coefficient de saturation	Ferritine (ug/L)	Fer (ug/L)

Annexe 4 : grille de relevé de données – données relevées dans le dossier patient informatisé

ATCD Allergie	Asthme	Eczema	MICI	Femme enceinte ?



## **ACTU-MED N°726 Réactions** **anaphylactiques sous Ferinject® 50 mg/mL** **solution injectable**

Depuis le début de l'année 2018, trois réactions anaphylactiques sous Ferinject® ont été déclarées à l'AP-HM.

Pour rappel, voici les conditions de prescription prévues dans l'AMM du Ferinject® :

- ✓ La prescription du Ferinject® repose sur un **diagnostic de carence martiale objectif** par des examens biologiques appropriés, notamment le dosage de la Ferritine en 1<sup>er</sup> intention.
- ✓ La **durée minimale de la perfusion doit être de 15 minutes** aux doses habituelles **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 et dans un **environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation.**

De plus, nous vous rappelons que l'utilisation du Ferinject® à l'AP-HM est limitée :

- soit aux patients en hôpital de jour,
- soit aux patients nécessitant une forte dose de fer et hospitalisés pour une durée ne permettant pas l'administration de deux doses de Venofer® à 48 heures d'intervalle.

COSEPS (Comité de Sécurisation des Produits de Santé)

Tel : 04 91 38 19 53

Tel : 04 91 38 19 39

L'équipe du SCQIP (Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques)

Tel : 04.91.38.19.52.

Fax : 04.91.38.19.39.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*